

SYNTHESE
UND
GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE
PRÜFUNG
2-SUBSTITUIERTER
1 H-2,3,4,5-TETRA-
HYDROBENZOCYCLOHEPTEN-
1,3-DIONE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Lang
aus Wreschen

Berlin 1976

SYNTHESE
UND
GERINNUNGS-
PHYSIOLOGISCHE
PRÜFUNG
2-SUBSTITUIERTER
1-H-2,3,4,5-TETRA-
HYDROBENZOCYCLOHEPTEN-
1,3-DIONE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHESE
UND
GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE
PRÜFUNG
2-SUBSTITUIERTER
1 H-2,3,4,5-TETRA-
HYDROBENZOCYCLOHEPTEN-
1,3-DIONE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Lang
aus Wreschen

Berlin 1976



1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse
2. Gutachter: Prof. Dr. H.-O. Möhrle

Tag der mündlichen Prüfung: 18. August 1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse durchgeführt.

Für seine Unterstützung und fördernden Hinweise danke ich ihm sehr herzlich.

Der Tierexperimentelle Teil der Arbeit wurde am Institut für Klinische Pharmakologie der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. N. Rietbrock durchgeführt. Für seine Einweisung in die Arbeitsmethodik und für seine stete Hilfsbereitschaft danke ich ihm ebenfalls sehr herzlich.

I N H A L T

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
1.1. Wirkungsweise der Antikoagulantien	1
1.2. Andere pharmakologische Aktivitäten der 1,3-Indandione	3
1.2.1. Antiinflammatorische Wirkung	3
1.2.2. Uricosurische Wirkung	3
1.2.3. ZNS-Wirkung	4
1.2.4. Biocidale Wirkung	5
1.2.5. Sonstige Wirkungen	6
1.3. Problemstellung	8
2. Theoretischer Teil	9
2.1. Syntheseweg	9
2.2. Synthese von 2-Aryliden-1-tetralonen	10
2.3. Synthese von 2'-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro- naphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-onen	18
2.3.1. Mit alkalischem H_2O_2	19
2.3.2. Mit Persäuren	21
2.4. Synthese von 2-Aryl-1H-2,3,4,5-tetrahydro- benzocyclohepten-1,3-dionen	26
2.4.1. Mit konzentrierter Schwefelsäure	26
2.4.2. Mit Bortrifluorid-Ätherat	34
2.4.3. Mit weiteren Lewis-Säuren	35
2.5. Synthese von 2-Aryl-1H-2,3-dihydrobenzo- cyclohepten-1,3-dionen	40
3. Experimenteller Teil	53
3.1. Allgemeine Angaben	53
3.2. Darstellung der Arylidenverbindungen vom Typ 23	54
3.3. Darstellung der Epoxiketone vom Typ 50	70
3.3.1. Mit alkalischem H_2O_2	70
3.3.2. Mit Trifluorperessigsäure	82

3.4. Darstellung der 2-Aryl-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dione vom Typ 21	85
3.5. Umsetzung von 70 mit Titan-tetrachlorid	94
3.6. Umsetzung von 70 mit Bortribromid	95
3.7. Darstellung von 2-(p-Chlorphenyl)-1-methoxy-3H-3,5-dihydrobenzocyclohepten-3-on	96
3.8. Darstellung von 4-Brom-2-(p-chlorphenyl)-1-methoxy-3H-4,5-dihydrobenzocyclohepten-3-on	97
3.9. Darstellung von 2-(p-Chlorphenyl)-3-methoxy-1H-benzo[4,5]cyclohepten-1-on	98
3.10. Darstellung von 2-(p-Chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-benzo[4,5]cyclohepten-1-on	99
4. Tierexperimenteller Teil	101
4.1. Allgemeines	101
4.2. Testung	105
4.2.1. Versuchstiere	105
4.2.2. Applikation der Substanzen	105
4.2.3. Blutentnahme und Plasmagewinnung	105
4.2.4. QUICK-Wertbestimmung	106
4.3. Testung der Substanzen 73 - 86, 35, 90, 93 und 94	107
4.3.1. Testung von 73 - 76 und 82	107
4.3.2. Testung von 77 - 81 und 83 - 86	108
4.3.3. Testung von 94	128
4.3.4. Testung von 35, 90 und 93	130
4.4. Bestimmung der PTT	133
4.4.1. Allgemeines	133
4.4.2. Methodik	133
4.4.3. PTT-Bestimmung für 73 - 86, 35, 90, 93, 94	134
4.5. Thrombinzeitbestimmung	136
4.6. Diskussion der gerinnungsphysiologischen Prüfung	137
5. Zusammenfassung	139
6. Literatur	141

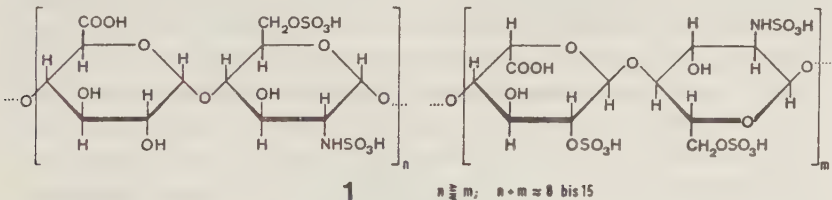
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1. WIRKUNGSWEISE DER ANTIKOAGULANTIEN

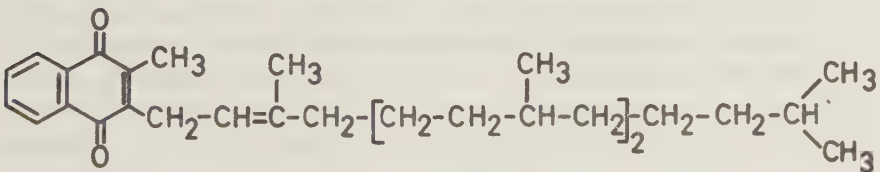
Der Begriff "Antikoagulantien" umfaßt im weitesten Sinn alle Mittel, die geeignet sind, den Ablauf der Gerinnung des Blutes zu verzögern. Je nach Angriffspunkt der Agenzien im Gerinnungssystem kann man grob drei Gruppen unterscheiden¹⁾:

I. Calciumkomplexbildner und Calciumfällungsmittel; diese Substanzen sind nur in vitro anwendbar und finden hauptsächlich zur Stabilisierung von Blutproben und Blutkonserven Verwendung.

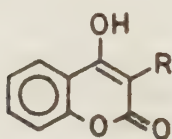
II. Antithrombine bzw. Antithromboplastine; dazu gehören Heparinoide und Heparin (1). Diese Substanzen hemmen die Aktivität des Thromboplastin und blockieren damit die Bildung von Thrombin aus Prothrombin.



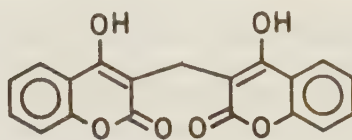
III. Orale Antikoagulantien; hierbei handelt es sich um Substanzen, die indirekt die Blutgerinnung hemmen. Ihre Wirkung beruht darauf, daß sie als Antagonisten des Vitamin K₁ (2) gelten und damit die Bildung einiger Gerinnungsfaktoren verhindern²⁾.



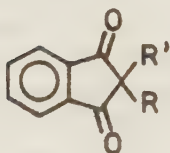
Die wichtigsten Verbindungen stellen die Derivate des 4-Hydroxycumarins(3), des Dicumarols(4) und des 1,3-Indandions(5) dar.



3

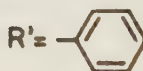


4



5

R = H



5a

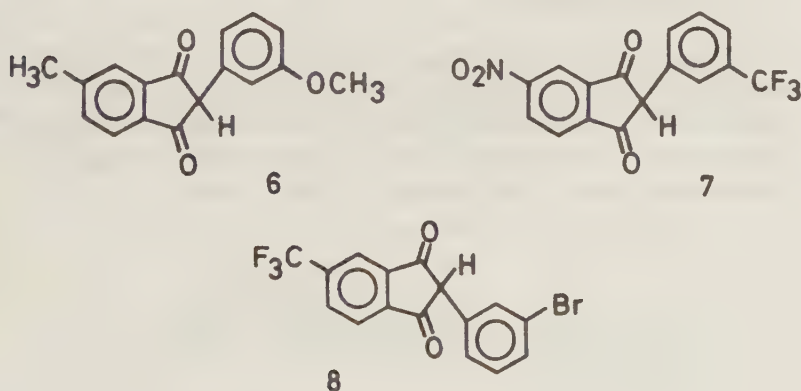
Die bisher wirksamsten und auch am intensivsten untersuchten Substanzen in der Antikoagulantientherapie sind die Derivate des 4-Hydroxycumarins und des Dicumarols. Bereits um 1940 begannen LINK et al.³⁾ mit der systematischen Untersuchung des Dicumarols. Einen etwas geringeren Stellenwert nehmen dagegen heute die Derivate des 1,3-Indandions ein, deren antikoagulierende Wirkung erstmals von MEUNIER, MENTZER und MOLHO⁴⁾ bei 2-Phenyl-1,3-indandion (5a) festgestellt wurde. Die seltene therapeutische Verwendung beruht auf der Tatsache, daß die 1,3-Indandione teilweise erhebliche Nebenwirkungen aufweisen, wie z.B. Hautnekrosen, Agranulocytosen, Leukopenie und allergische Reaktionen.

Die 1,3-Indandione bzw. ihre Abkömmlinge besitzen jedoch nicht nur eine ausgeprägte Wirkung auf das Blutgerinnungssystem, sondern weisen noch einige andere interessante pharmakologische Aktivitäten auf.

1.2. ANDERE PHARMAKOLOGISCHE AKTIVITÄTEN DER 1,3-INDANDIONE

1.2.1. Antiinflammatorische Wirkung

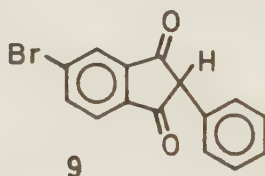
Der entzündungshemmende Einfluß von 2-Phenyl-1,3-indandion (5a) wurde 1961 von FONTAINE⁵⁾ erkannt. Er^{6,7)} und auch spätere Arbeitsgruppen⁸⁾ haben diese Untersuchungen systematisch weitergeführt und im Verlaufe ihrer Arbeiten mehrere Substanzen synthetisiert, die starke entzündungshemmende Eigenschaften besitzen, allerdings keinerlei Einfluß auf die Blutgerinnung nehmen. Diese Verlagerung der pharmakologischen Aktivität wird durch Substitution am Phthaloyl-Ring erreicht. Die wirksamsten Vertreter dieser Substanzklasse sind die Verbindungen 6, 7 und 8.



1.2.2. Uricosurische Wirkung

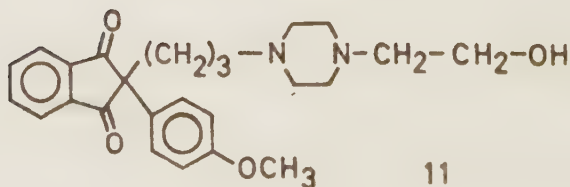
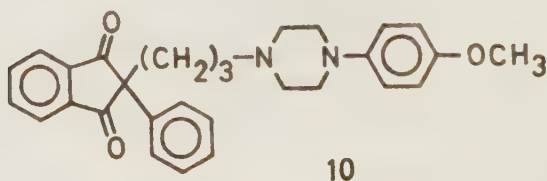
PASERO⁹⁾ fand, daß bei oraler Gabe von 2-Phenyl-1,3-indandion (5a) nach einiger Zeit eine Erhöhung der Harnsäureclearance zu verzeichnen war. Diese Feststellung war Ausgangspunkt für die weitere Untersuchung¹⁰⁾ der uricosurischen Wirkung der 1,3-Indandione, deren wirksamster Vertreter das 5-Brom-2-phenyl-1,3-indandion (9) Eingang in die Gichttherapie fand. Dieses Pro-

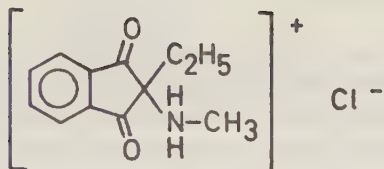
dukt mit dem Namen Uridion[®] wurde von FANELLI¹¹⁾ eingehend auf seine toxikologischen und teratogenen Eigenschaften untersucht. Eine therapeutische Anwendung erschien unbedenklich. Er weist jedoch in einer späteren Arbeit¹²⁾ auf die Gefahr der ulcerogenen Wirkung bei der therapeutischen Anwendung hin.



1.2.3. Z N S - Wirkung

Durch Einführung einer basischen Seitenkette in 2-Stellung der 2-Aryl-1,3-indandione wurden von AREN¹³⁾, GERMANE¹⁴⁾ und BERZINYA¹⁵⁾ interessante Wirkungen auf das ZNS festgestellt. So zeigten die Verbindungen 10 und 11 einen guten tranqulisierenden Effekt. Verbindung 12 findet heute in der UdSSR als Antiepileptikum Anwendung.

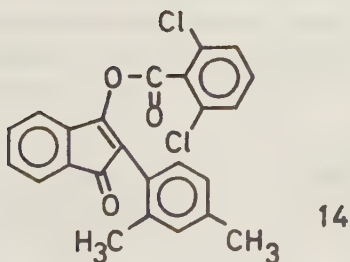
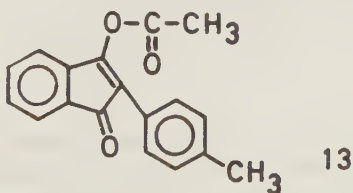




12

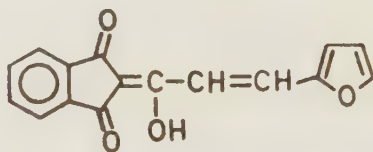
1.2.4. Biocidale Wirkung

Die strukturellen Voraussetzungen, die ein 2-Aryl-1,3-indandion besitzen muß, um gegen Milben und Milbeneier biocid zu wirken, wurden von DURDEN¹⁶⁾ eingehend untersucht. Bei seinen Versuchen stellte er fest, daß im Gegensatz zu den als Anti-koagulantien eingesetzten 2-Aryl-1,3-indandionen diese Substanzen in Form ihrer Enolester am wirksamsten waren. Als Beispiel sind hier die Verbindungen 13 und 14 zu nennen.

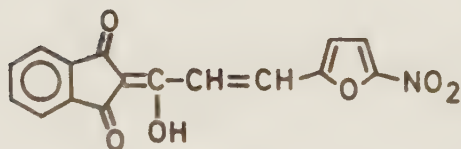


1.2.5. Sonstige Wirkungen

2-Aryl-1,3-indandione weisen noch eine Reihe weiterer, interessanter pharmakologischer Aktivitäten auf, deren therapeutische Anwendbarkeit derzeit aber noch geprüft wird. So kann erst die Zukunft zeigen, ob die von GEITA¹⁷⁾ festgestellte tuberkulostatische Wirkung der Verbindungen 15 und 16 einem Vergleich mit anderen Tuberkulostatika standhalten kann.

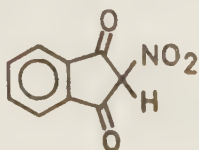


15

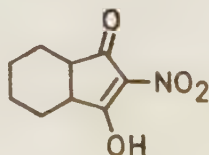


16

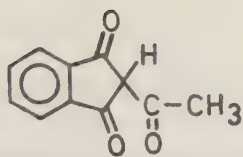
BUCKLE^{18,19)} fand bei seiner Suche nach neuen wirksamen Anti-allergika, daß auch Substanzen vom Typ der Verbindungen 17 und 18 gute antiallergische Eigenschaften aufweisen. Anti-tussive und auch analgetische Wirkungen sind laut FANELLI¹²⁾ bei den 2-Aryl-1,3-indandionen ebenso nachzuweisen wie die Hemmung der Biosynthese der Prostaglandine²⁰⁾. Eine fungistatische Wirkung wurde von SHAFRO²¹⁾ bei der Verbindung 19 festgestellt.



17

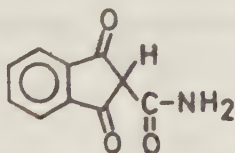


18



19

Eine allerdings nur in vitro vorhandene antibakterielle Wirkung weist die Verbindung **20** auf; alle Versuche wurden jedoch mit sehr hohen Konzentrationen durchgeführt²²⁾.



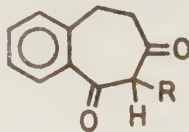
20

1.3. PROBLEMSTELLUNG

Nach wie vor ist die antikoagulierende Eigenschaft der 1,3-Indandione von primärem Interesse. Es zeigt sich dabei, daß schon relativ geringe Modifikationen die pharmakologischen Eigenschaften sowohl quantitativ als auch qualitativ beeinflussen können.

Anhand der Überprüfung gerinnungsphysiologischer Parameter erschien es daher interessant festzustellen, welchen Einfluß eine Änderung der Ringgröße des benzokondensierten 5-Ringes der 1,3-Indandione auf das Blutgerinnungssystem hat.

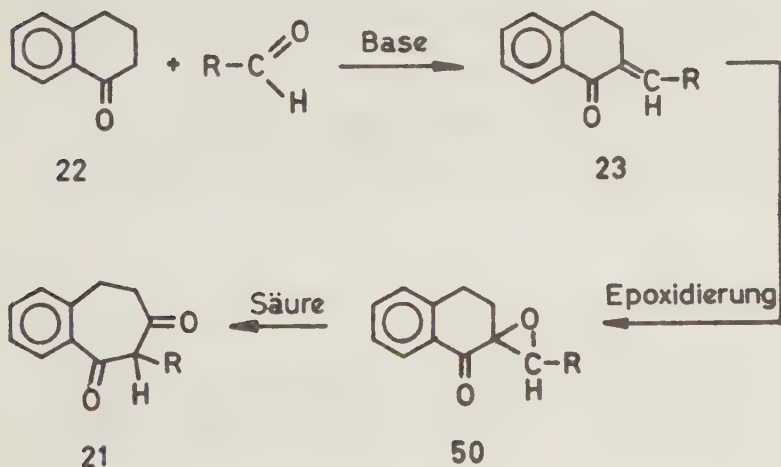
In der vorliegenden Arbeit werden daher eine Reihe von 2-substituierten 1*H*-2,3,4,5-Tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dionen (21) synthetisiert und ihre Wirkung auf das Blutgerinnungssystem von Ratten geprüft.



21

2. THEORETISCHER TEIL2.1. SYNTHESEWEG

Der einfachste Weg, die 2-substituierten 1H-2,3,4,5-Tetrahydro-benzocyclohepten-1,3-dione zu synthetisieren, läuft über drei Reaktionsschritte ab. Im ersten Reaktionsschritt werden dabei durch Aldolkondensation von 1-Tetralon (22) mit Aldehyden Substanzen vom Typ der Verbindung 23 synthetisiert. Daran anschließend werden diese 2-Yliden-1-tetralone in Epoxiverbindungen vom Typ 50 überführt und unter Säurekatalyse in die gewünschten 2-substituierten 1H-2,3,4,5-Tetrahydro-benzocyclohepten-1,3-dione vom Typ 21 umgelagert. Dieser Reaktionsablauf ist in *Schema 1* dargestellt. Weiter unten folgen dann nähere Einzelheiten zu den jeweiligen Reaktionsschritten.

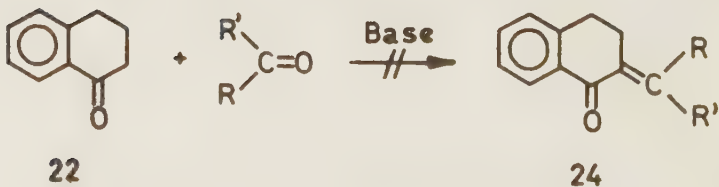
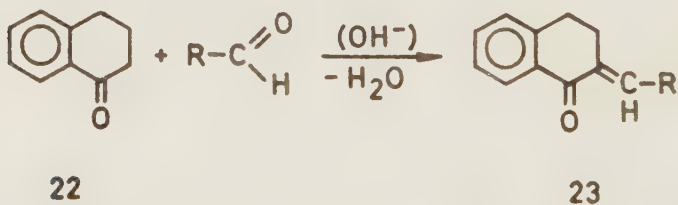


Schema 1: Allgemeiner Syntheseweg

2.2. SYNTHESE VON 2-ARYLIDEN-1-TETRALONEN

Synthese und Eigenschaften der 2-Aryliden-1-tetralone vom Typ 23 sind ausführlich beschrieben^{23 - 26)}. Mehrere Literaturvorschriften zur Darstellung dieser Substanzen wurden nachgearbeitet^{25, 27, 28)}. Die Methode von RAPSON und SHUTTLEWORTH²⁷⁾ erwies sich aufgrund ihres unkomplizierten Syntheseweges, der leicht zugänglichen Ausgangssubstanzen und der guten Ausbeuten als die geeignetste Methode.

Aus 1-Tetralon (22) entstehen in einer Aldolkondensation mit entsprechenden aromatischen Aldehyden die Verbindungen vom Typ 23. Der Versuch, 1-Tetralon (22) mit offenkettigen aliphatischen Aldehyden umzusetzen, mißlang ebenso wie die Umsetzung mit Trichloracetaldehyd. Auch die Umsetzungen von 1-Tetralon (22) mit aliphatischen und aromatischen Ketonen mit Hilfe der verschiedensten Basen wie z.B. Natriummethylat, Natriumhydrid und Natriumamid führten nicht zu den gewünschten Verbindungen vom Typ 24. (Tabelle 1)



24	R	R'
a	Alkyl	H
b	CCl_3	H
c	Alkyl	Alkyl
d	Alkyl	Aryl

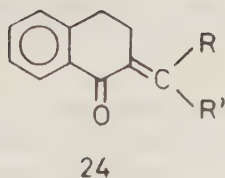
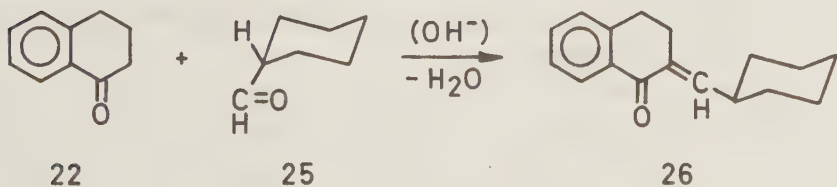


Tabelle 1

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Ergebnissen von NIELSEN²⁹⁾, der die Kondensationsreaktionen von Alkylarylketonen mit aliphatischen Aldehyden untersuchte, wie auch mit denen von CHELINSTEY³⁰⁾, der keine einheitlichen Produkte bei der Kondensation von Acetophenon mit 2-Butanon erhielt.

Überraschend ist jedoch das Gelingen der Kondensation von Hexahydrobenzaldehyd (25) mit 1-Tetralon (22) unter den üblichen Bedingungen²⁷⁾. Es handelt sich zwar um einen cycloaliphatischen Aldehyd, er weist aber ebenso wie andere offenkettige aliphatische Aldehyde ein abspaltbares α -H auf und neigt somit auch zur Selbstkondensation. Trotzdem wurde das Kondensationsprodukt 26 in zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten.



Bei den aromatischen Aldehyden haben sowohl die Substituenten als auch der Arbeits-pH-Bereich Einfluß auf den Ablauf der Reaktion³¹⁾.

Sowohl die Untersuchungen von KANDLIKAR³²⁾, die sich mit der Kondensation von Cyclohexanon mit entsprechenden Benzaldehyden befassen, als auch die Anwendung des TOPLISS-Modells³³⁾ führten zu der Auswahl der Benzaldehyde bzw. heteroaromatischer Aldehyde, die mit 1-Tetralon (22) kondensiert werden sollten. Von den nach der Vorschrift²⁷⁾ hergestellten Verbindungen vom Typ 23 sind die in *Tabelle 2* aufgeführten Verbindungen 27, 35, 41, 42 und 49 bekannt. Man ersieht aus der *Tabelle 2* deutlich, daß die Benzaldehyde mit einem Substituenten, der einen +I- bzw. +M-Effekt aufweist, einer höheren Basenkonzentration bedürfen als die, welche durch einen elektronenziehenden Substituenten eine größere Carbonylaktivität aufweisen.

Tabelle 2

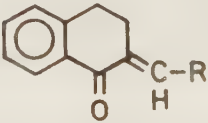
				
Nr.	R	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	%äth. KOH
26	Cyclohexyl-	68	45	8
27	Phenyl-	105	85	4
28	1-Naphthyl-	139	75	4
29	p-Tolyl-	98	75	4
30	o-Methoxyphenyl-	126	65	8
31	p-Methoxyphenyl-	116	80	8
32	3,4-Dimethoxyphenyl-	120	45	8

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R	Fp (°C)	Ausb. (%)	%äth. KOH
33	o-Chlorphenyl-	121	55	4
34	m-Chlorphenyl-	115	65	4
35	p-Chlorphenyl-	137	95	4
36	3,4-Dichlorphenyl-	155	80	4
37	p-Bromphenyl-	157	85	4
38	o-Fluorphenyl-	61	40	4
39	m-Fluorphenyl-	110	50	4
40	p-Fluorphenyl-	116	60	4
41	m-Nitrophenyl-	143	70	4
42	p-Nitrophenyl-	193	60	4
43	4-Chlor-3-nitrophenyl-	168	60	4
44	2-Chlor-5-nitrophenyl-	145	35	4
45	p-Cyanophenyl-	162	80	4
46	p-Dimethylaminophenyl-	169	35	8
47	4-Pyridyl-	117	35	8
48	2-Pyridyl-	124	70	8
49	2-Furfuryl-	75	75	4

Die Struktur der in *Tabelle 2* aufgeführten Substanzen wurde durch NMR-, IR- und MS-Spektren ebenso wie auch durch Elementaranalysen gesichert.

Die IR-Spektren weisen bei dieser Substanzklasse eine starke Carbonylbande bei $1670 - 80 \text{ cm}^{-1}$ auf, die der Ketogruppe am C-1 zuzuordnen ist. Bei den Verbindungen **41** - **44** ist jeweils noch eine charakteristische Bande bei $1520 - 40 \text{ cm}^{-1}$ zu sehen, die der Nitrogruppe zuzuordnen ist. Verbindung **45** zeigt eine Bande bei 2220 cm^{-1} , welche die Cyanogruppe charakterisiert³⁴⁾.

Exemplarisch wird das IR-Spektrum der Verbindung **35** abgebildet.

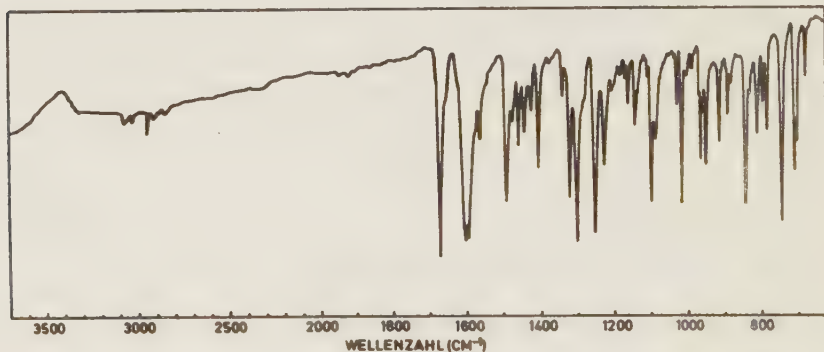


Abbildung 1: IR-Spektrum von **35** (in KBr)

Als Beispiel sei hier das NMR-Spektrum des 2-(4'-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ons (**35**) diskutiert. Es zeigt ein um 3.0 ppm zentriertes Signal, entsprechend den 4 Methylenprotonen am C-3 und C-4. Das Signal von 7.15 bis 7.55 ppm entsprechend 7 Protonen ist den aromatischen Protonen zuzuordnen. Als einziges aromatisches Proton zeigt das am C-8 eine Verschiebung zu tiefem Feld. Das Proton erscheint als ein um

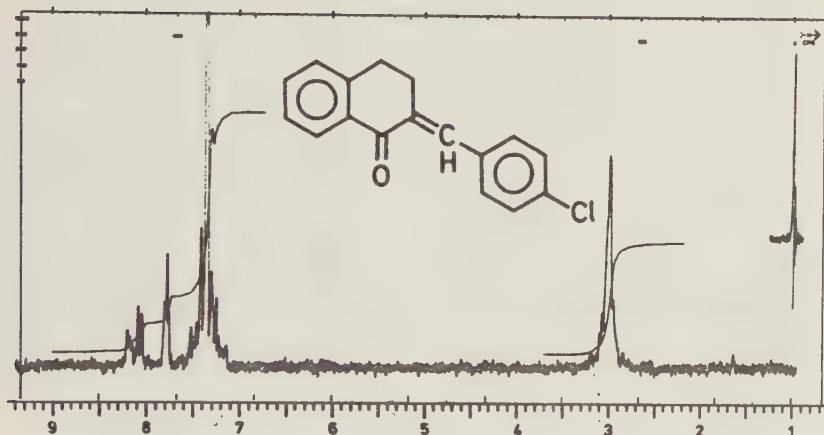


Abbildung 2: ^1H -NMR-Spektrum von **35** (in CDCl_3 , 60 MHz)

8.15 ppm zentriertes Multipllett. Die Verschiebung zu tieferem Feld als die übrigen aromatischen Protonen wird durch den Anisotropieeffekt der Carbonylfunktion bedingt. Das Signal bei 7.75 ppm ist dem Proton am C-9 zuzuordnen.

Der Fragmentierung von **35** geht eine Wanderung der exocyclischen Doppelbindung am C(2) zu einer endocyclischen am C(2) voraus³⁵⁾. **35'** liefert nach Abspaltung von H $\cdot$ bzw. Cl $\cdot$ und Ringerweiterung des Phenylrings am C(9) die Tropyliumionen m/e 267 bzw. 233. Eine weitere Abbaumöglichkeit ist die Retro-Diels-Alder-Spaltung, die zu den Ionen m/e 150 bzw. 118 führt. Das Massenspektrum der Verbindung **35** zeigt außer den Peaks für monoaromatische Verbindungen³⁶⁾ (50, 51, 63, 64, 65, 75, 76, 77, 89, 90, 91, 101, 102, 103, 115, 125/127) auch die für polyaromatische Verbindungen³⁷⁾, die durch Kondensation, Wasserstoffeliminierung und gegebenenfalls Verlust weiterer Neutralteilchen wie z.B. H $_2$ O, C $_2$ H $_2$ usw. gebildet werden (139, 152, 165, 178, 202) (*Schema 2*).

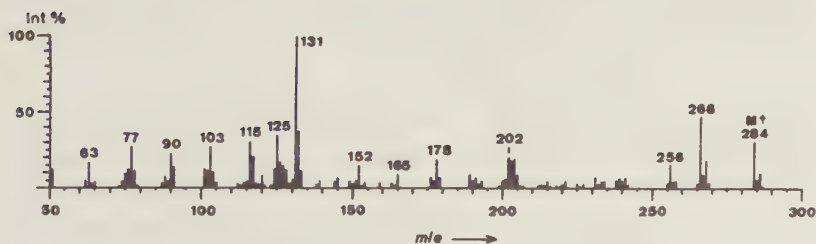


Abbildung 3: Massenspektrum der Verbindung **35**

2.3 SYNTHESE VON 2'-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALIN-2-SPIRO-2'-OXIRAN-1-ONEN

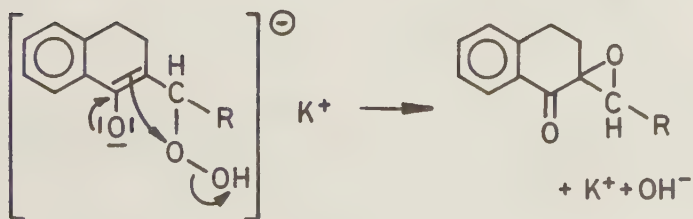
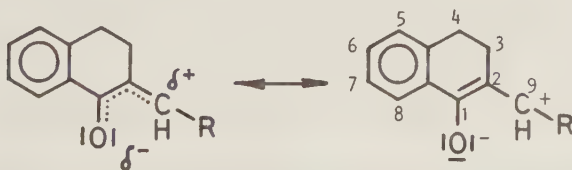
Die Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen ist eine in der organischen Chemie seit langem bekannte Methode. Der Reaktionsmechanismus ist intensiv in mehreren Arbeiten beschrieben worden^{38, 39}.

Man erhält die Epoxiketone auf zwei verschiedenen Synthesewegen. Einerseits handelt es sich um die direkte Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen mit Hilfe verschiedener Peroxideverbindungen, andererseits führt der Weg über eine DARZENS-Kondensation⁴⁰ der entsprechenden α -Bromketone mit den verschiedenen Aldehyden zu den gewünschten Produkten. In der vorliegenden Arbeit wurde überwiegend der erste Weg beschrieben, weil er einfach verläuft. Lediglich bei den Substanzen 46 und 49 wurde der zweite Weg beschrieben, weil sie durch die erste Methode nicht zu epoxidieren waren. Allerdings konnten auch mit Hilfe der DARZENS-Kondensation die gewünschten Produkte nicht erhalten werden.

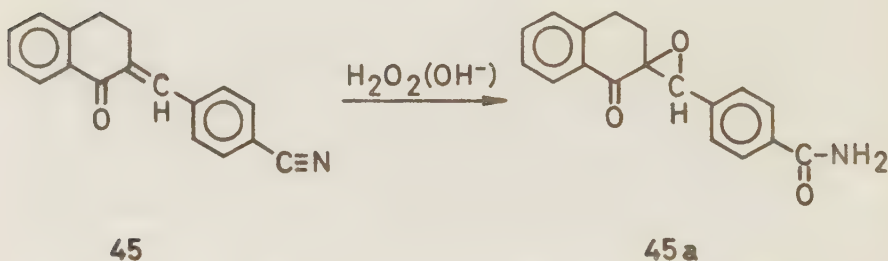
Die umfangreichen Arbeiten von CROMWELL und BAMBURY²⁶ über die stereochemischen Abhängigkeiten bei der Bildung verschiedenster 2'-Aryl-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-one waren Grundlage für die Synthese der hier beschriebenen 2'-Aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-one vom Typ 50.

2.3.1. Umsetzung von 2'-Aryliden-1-tetralonen mit alkalischer Wasserstoffperoxid-Lösung

Das von CROMWELL²⁶⁾ durchgeführte Verfahren greift auf die von WEITZ und SCHEFFER³⁸⁾ gemachten Erfahrungen zurück. Diese Autoren untersuchten die Reaktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit alkalischer Wasserstoffperoxid-Lösung. Nach diesem Verfahren wurden auch analog die meisten der hier beschriebenen Epoxiketone synthetisiert. Die Base, im vorliegenden Fall äthanolische Kalilauge, dient als Katalysator und ermöglicht die Bildung eines Peroxianions⁴¹⁾, welches nucleophil am C-9 der Verbindungen vom Typ **23** angreifen kann. Anschließend erfolgt durch Mesomeriestabilisierung die Bildung der Verbindungen vom Typ **50**.



Die Verbindungen 51, 59 und 65 sind bereits bekannt, alle anderen Verbindungen wurden analog CROMWELL et al.²⁶⁾ synthetisiert. Sie sind in *Tabelle 3* zusammengestellt. Die Verbindung 45 konnte nicht auf die o.a. Weise epoxidiert werden, da bekanntlich³⁹⁾ alkalisches Wasserstoffperoxid organische Nitrile leicht zu Säureamiden hydrolysiert.



Das Produkt 45a wurde erhalten, war jedoch für unsere Problemstellung unwichtig und stellte nur die Bestätigung der Untersuchungen von WIBERG³⁹⁾ dar.

Tabelle 3

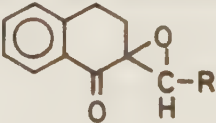
				
Nr.	R	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	% H ₂ O
51	Phenyl-	108	75	15
52	1-Naphthyl-	119	80	15
53	p-Tolyl-	125	70	15
54	o-Methoxyphenyl-	107	70	15
55	p-Methoxyphenyl-	104	75	15
56	3,4-Dimethoxyphenyl-	158	75	15

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Nr.	R	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	% H ₂ O ₂
57	o-Chlorphenyl-	114	55	30
58	m-Chlorphenyl-	98	60	30
59	p-Chlorphenyl-	136	90	30
60	3,4-Dichlorphenyl-	142	85	30
61	p-Bromphenyl-	132	85	30
62	o-Fluorphenyl-	126	50	30
63	m-Fluorphenyl-	85	55	30
64	p-Fluorphenyl-	92	70	30
65	m-Nitrophenyl-	152	70	30
66	4-Chlor-3-nitrophenyl-	148	50	60
67	2-Pyridyl-	140	55	30
68	4-Pyridyl-	128	35	30
69	Cyclohexyl-	143 (Kp _{0.1})	30	20

2.3.2. Umsetzung von 2-Aryliden-1-tetralonen mit Persäuren

Im allgemeinen werden Persäuren nur zur Epoxidierung von mono- bzw. polyungesättigten Kohlenwasserstoffen verwendet. Eine Anwendung zur Epoxidierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen stößt auf Schwierigkeiten, denn α,β -ungesättigte Ketone, wie sie auch in dieser Arbeit vorliegen, gehen bevorzugt A_N-Reaktionen ein. Bei dem Angriff von Persäuren auf Doppelbindungen handelt es sich jedoch um einen elektrophilen Angriff. Deshalb werden bei der Behandlung von α,β -ungesättigten Ketonen mit organischen Persäuren häufig statt der gewünschten Epoxide die entsprechenden Enolester oder Lactone isoliert⁴²⁾. Zur Anwendung gelangten folgende Persäuren:

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. m-Chlorperbenzoesäure | 2. Peressigsäure |
| 3. Perbenzoesäure | 4. Trifluorperessigsäure |

Die ersten drei Persäuren erwiesen sich als ungeeignet, die Verbindungen **42**, **44 - 46** und **49** in die gewünschten Epoxiverbindungen zu überführen. Es wurden entweder die Ausgangsverbindungen oder Polymerisate erhalten.

Mit Hilfe von Trifluorperessigsäure gelang es jedoch, die in *Tabelle 4* aufgeführten Verbindungen herzustellen. Offensichtlich ist die Elektrophilie der Trifluorperessigsäure so stark, daß selbst Verbindung **70** analog der Vorschrift von EMMONS⁴³⁾ noch in zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten werden konnte. Ebenso gelang es, die schon von CROMWELL²⁶⁾ synthetisierte Verbindung **71** in gleich guter Ausbeute, aber mit weitaus geringerem Aufwand, mit Hilfe dieser Methode herzustellen.

Nr.	R	Schmp. (°C)	Ausb. (%)
70	p-Cyanophenyl-	153	70
71	p-Nitrophenyl-	196	70
72	2-Chlor-5-nitrophenyl-	180	65

Tabelle 4

Der Strukturbeweis der Verbindungen vom Typ **50** wurde durch die NMR-, IR- und MS-Spektren geführt sowie durch die Elementaranalysen gestützt. Exemplarisch für diese Verbindungsklasse werden die Spektren der Verbindung **59** diskutiert.

Wie das NMR-Spektrum der Verbindung **59** (*Abbildung 4*) zeigt, ist das bei der vergleichbaren Arylidenverbindung **35** bei 7.75 liegende Signal, welches dem Proton am C-9 zuzuordnen ist, verschwunden. Durch Umwandlung des Olefins **35** in das vergleichbare Epoxid **59** müßte das Proton normalerweise bei 3.1 ppm⁴⁴⁾ erscheinen. Wie aus der *Abbildung 4* zu ersehen ist, erscheint das Signal als scharfes Singlett bei 4.25 ppm. Die Verschiebung

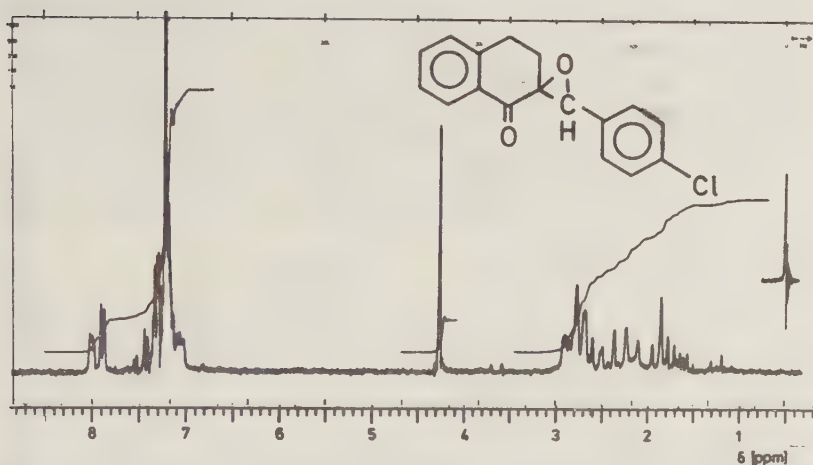


Abbildung 4: ^1H -NMR-Spektrum von **59** (in CDCl_3 , 60 MHz)

zu tiefem Feld ist wahrscheinlich durch den Anisotropieeffekt der benachbarten Carbonylfunktion bedingt. Die Protonen am C-3 und C-4, die bei der Arylidenverbindung **35** ein Spektrum vom Typ A_4 bildeten, zeigen bei Verbindung **59** das Erscheinungsbild eines ABCD-Spektrums, dessen Lage bei 1.55 ppm bis 2.95 ppm registriert wird. Die Lage der Signale der aromatischen Protonen der Verbindung **59** entspricht der der vergleichbaren Arylidenverbindung **35**.

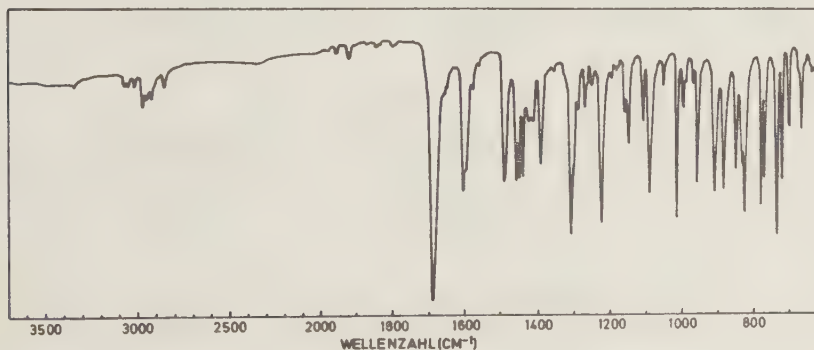
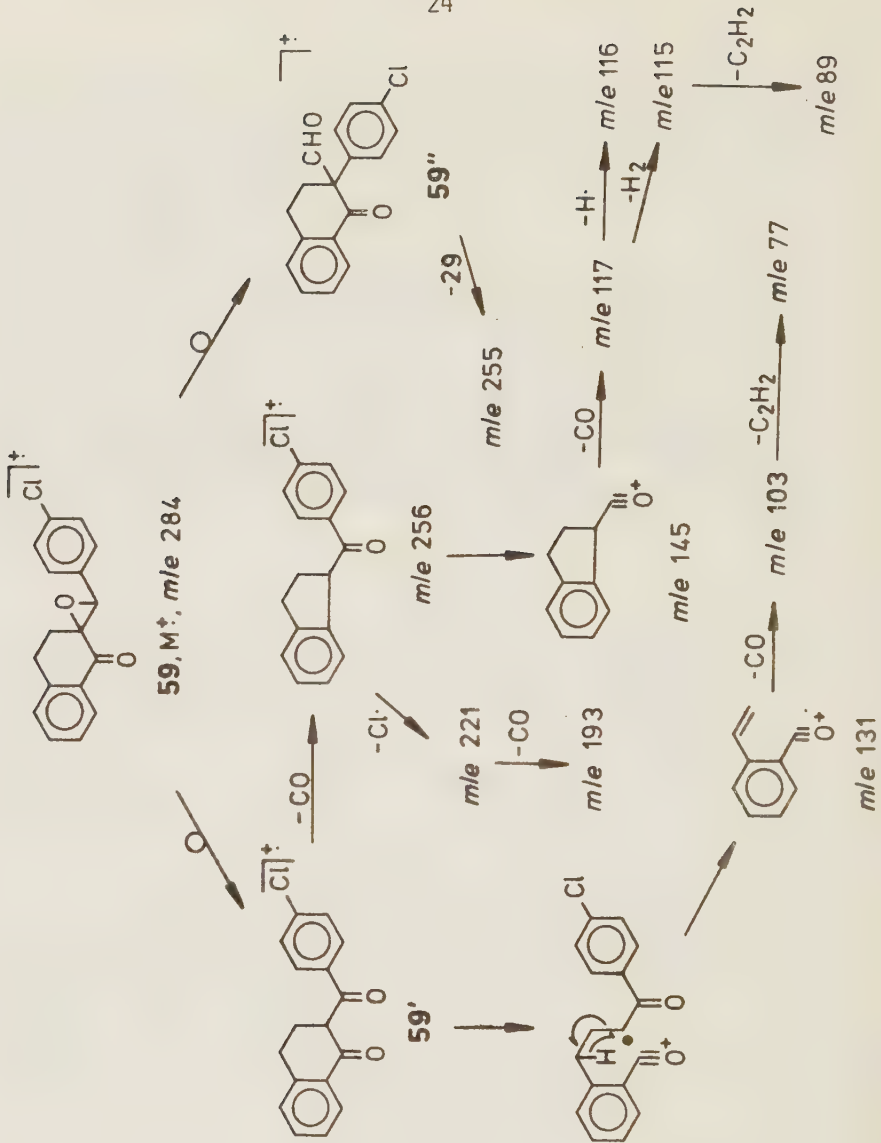


Abbildung 5: IR-Spektrum von **59** (in KBr)



Schema 3: Massenspektrometrischer Abbau von 59

Auch der Fragmentierung von **59** (siehe *Schema 3*) geht eine Umlagerung voraus⁴⁵⁾. Hierbei lagert sich das Epoxiketon in die zwei 1,3-Dicarbonylverbindungen **59'** und **59''** um. Die Fragmentierung des umgelagerten Produkts **59'** führt durch Abspaltung von CO zum Peak m/e 256. Aus diesem könnte unter $\text{Cl}\cdot$ -Abspaltung und anschließender Eliminierung von CO der verhältnismäßig intensive Peak m/e 193 entstehen.

Nach einem anderen Abbauweg wird durch Radikalwanderung der intensive Peak m/e 131 gebildet. Der Peak m/e 145, der wahrscheinlich aus dem Peak m/e 256 durch Eliminierung von $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}\cdot$ gebildet wird, führt durch Abspaltung von CO und anschließende Eliminierung von Wasserstoff zu dem Peak m/e 115.

Im übrigen werden in diesem Spektrum (*Abbildung 6*) die gleichen Peaks für mono- bzw. polyaromatische Verbindungen registriert, die auch schon bei Verbindung **35** auftraten.

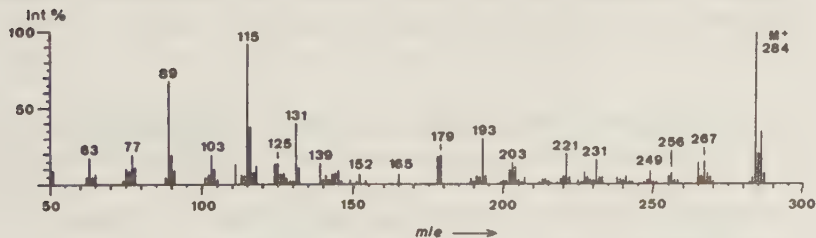


Abbildung 6: Massenspektrum der Verbindung **59**

2.4. SYNTHESE VON 2-ARYL-1H-2,3,4,5-TETRAHYDROBENZOCYCLOHEPTEN-1,3-DIONEN

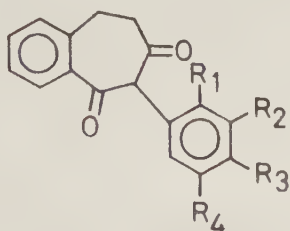
WISLICENUS⁴⁶⁾ stellte bereits 1899 fest, daß sich α -Acyloxirane mit konz. Schwefelsäure zu Diketoverbindungen umlagern lassen. Allerdings wurden 1,3-Diketone in weitaus geringeren Ausbeuten isoliert als die bei dieser Reaktion ebenfalls entstehenden 1,2-Diketone.

Je nach Struktur der α -Acyloxirane sollen die Umlagerungen schon beim trockenem Erhitzen⁴⁷⁾ bzw. auch bei der Bestrahlung durch UV-Licht auftreten⁴⁸⁾.

Wichtige Aussagen über die Vorgänge bei der Isomerisierung von Epoxiketonen wurden in einer Reihe von Untersuchungen von HOUSE et al.⁴⁹⁻⁵⁴⁾ gemacht. Die Reaktivität der Epoxide, welche unsymmetrisch substituiert sind, wird entscheidend durch die sterischen, induktiven und mesomeren Effekte der jeweiligen Substituenten beeinflusst⁵⁵⁾. Es galt also in der vorliegenden Arbeit zu prüfen, ob sich alle Epoxiketone ungeachtet ihres chemischen und sterischen Aufbaues umlagern lassen.

2.4.1. Umsetzung von 2'-Aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin - spiro-2'-oxiran-1-onen mit konzentrierter Schwefelsäure

2-Phenyl-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (**73**) wurde bereits 1961 von BUCHANAN und JHAVERI⁵⁶⁾ im Rahmen von Untersuchungen über 7-Ringe synthetisiert. Analog dieser Vorschrift wurden die Verbindungen **74** bis **86** synthetisiert. Sie sind in *Tabelle 5* zusammengestellt.

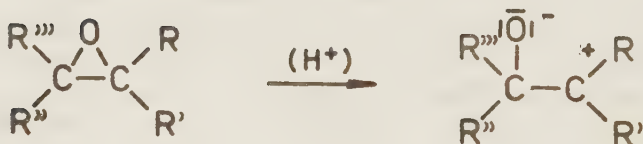
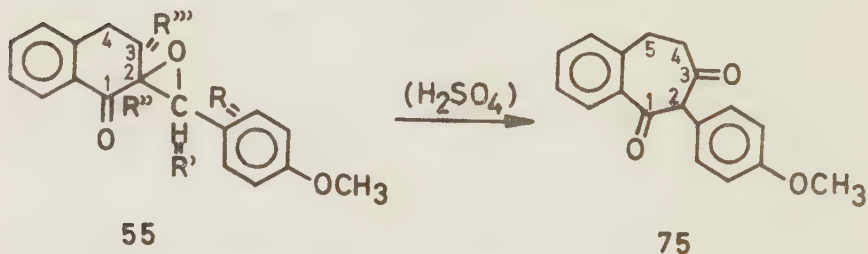


Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Schmp. (°C)	Ausb. (%)
73	H	H	H	H	87	80
74	H	H	CH ₃	H	103	75
75	H	H	OCH ₃	H	130	75
76	H	OCH ₃	OCH ₃	H	148	75
77	Cl	H	H	H	118	30
78	H	Cl	H	H	133	75
79	H	H	Cl	H	138	80
80	H	Cl	Cl	H	175	80
81	H	H	Br	H	230	80
82	H	NO ₂	H	H	177	55
83	H	NO ₂	Cl	H	170	60
84	F	H	H	H	96	65
85	H	F	H	H	102	70
86	H	H	F	H	119	75

Tabelle 5

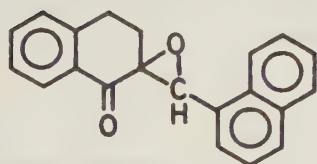
Anhand der *Tabelle 5* kann man erkennen, daß sich all jene Epoxiketone von Typ 50 umlagern lassen, die an dem am C-9 substituierten Phenylring Substituenten 1. Ordnung tragen. Diese Substituenten fördern die Spaltbarkeit der Bindung zwischen dem Epoxidsauerstoff und dem C-Atom, dem sie am nächsten stehen. Die Umlagerung erfolgt durch Wanderung einer der vier am Oxiranring befindlichen Substituenten. Mit Hilfe der Verbindung

55 soll der Mechanismus der Umlagerung verdeutlicht werden. Da es sich bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Epoxiketonen um Spiroepoxiketone handelt, werden die Bindungen zwischen C-1 und C-2 mit R'' bzw. zwischen C-2 und C-3 mit R''' bezeichnet.

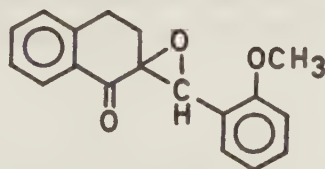


Da die Substituenten R und R' einen weitgrößeren Elektronendonatoreffekt haben als z.B. R'' und R''', wandern R'' und R''' laut ISAACS und PARKER⁵⁵⁾ leichter als diese. Es bleibt nun noch zu entscheiden, ob R'' oder R''' wandert. Da die Wanderungsbereitschaft in der Reihe Aryl > Acyl > H > Äthyl > Methyl abnimmt⁵⁵⁾, ergibt sich, daß die Bindung von C-1 zu C-2 gebrochen wird und zwischen C-1 und C-9 neu gebildet wird; das bedeutet, R'' wandert.

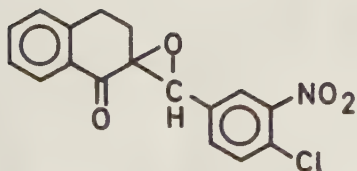
Der sterische Einfluß der Substituenten am Phenylring scheint Ursache dafür zu sein, daß sich die Verbindungen 52, 54 und 72 nicht umlagern lassen.



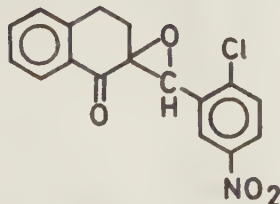
52



54



66



72

Man könnte bei Verbindung **72** auch die Elektronendichteverhältnisse für das Mißlingen der Umlagerung verantwortlich machen. Da die Verbindungen **65** und **66** jedoch auch jeweils m-ständige NO_2 -Gruppen tragen und in die entsprechenden 1,3-Diketoverbindungen **82** und **83** umgelagert werden konnten, dürfte der o-ständige Cl-Substituent wahrscheinlich durch seine sterische Hinderung das Mißlingen der Reaktion bewirken.

Die Verbindungen **67** - **71** ließen sich mit Hilfe von konz. Schwefelsäure nicht umlagern. Es wurde daher versucht, sie mit Lewis-Säuren umzulagern.

Die Substanzen der *Tabelle 5* wurden in ihrer Struktur durch NMR-, IR- und MS-Spektren charakterisiert. Exemplarisch werden die Spektren der Verbindung **79** diskutiert.

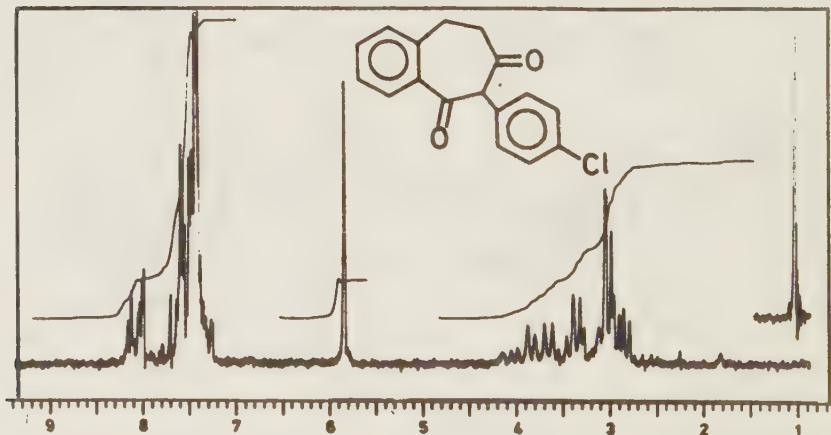


Abbildung 7: ^1H -NMR-Spektrum von **79** (in CDCl_3 , 60 MHz)

Das NMR-Spektrum der Verbindung **79** (Abbildung 7) zeigt im Bereich von 2.80 - 4.15 ppm ein Multiplett entsprechend den 4 Protonen am C-4 und C-5. Bei der vergleichbaren Epoxiverbindung **59** liegt das Signal dieser Protonen bei 1.55 - 2.95 ppm. Die Verschiebung zu tiefem Feld resultiert vermutlich aus der Entschirmung durch den Aromaten und die Carbonylfunktion. Das scharfe Singulett bei 5.85 ppm ist dem Proton am C-2 zuzuordnen. Bei Verbindung **59** (dort am C-9) liegt es bei 4.25 ppm. Die starke Verschiebung zu tiefem Feld beruht auf der Entschirmung durch die beiden Carbonylfunktionen am C-1 und C-3. Das Multiplett von 7.25 bis 8.20 ppm entspricht den aromatischen Protonen und zeigt einen ähnlichen Aufbau wie das der Verbindungen **35** und **59**.

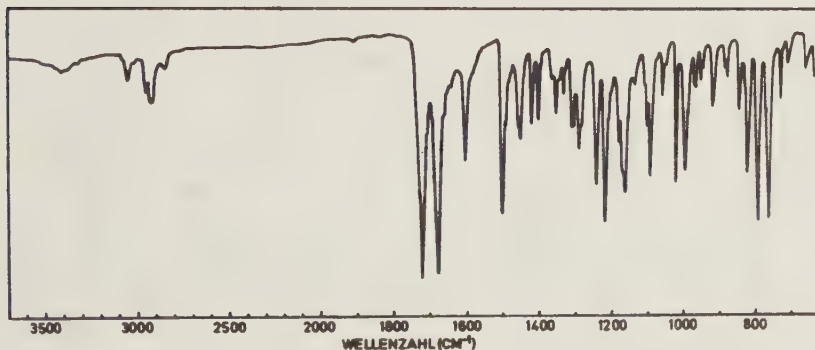


Abbildung 8: IR-Spektrum von **79** (in KBr)

Da gegenüber dem Epoxiketon **59** das IR-Spektrum der Verbindung **79** (Abbildung 8) Aufschluß über den Syntheserfolg gibt, wird hier kurz darauf eingegangen. Weist das IR-Spektrum der Verbin-

dung **59** nur eine Absorptionsbande für eine Carbonylfunktion bei 1690 cm^{-1} auf, so finden wir im IR-Spektrum von Verbindung **79** noch eine zweite bei 1710 cm^{-1} , die der Carbonylfunktion am C-3 zuzuordnen ist⁵⁷⁾.

Verbindung **79** zeigt im Massenspektrum (Abbildung 9) erwartungsgemäß einen ähnlichen Abbau (siehe Schema 4) wie Verbindung **59**. Bei ersterer ist festzustellen, daß die Eliminierung von CO von relativ geringer Bedeutung ist, während die Eliminierung von H_2O deutlich registriert wird (m/e 266). Der Abbau über eine Radikalwanderung führt zum Basispeak m/e 131. Die übrigen Peaks, alle von geringer Intensität, finden ihre Erklärung in den schon für die Verbindungen **35** und **59** formulierten Fragmentierungen.

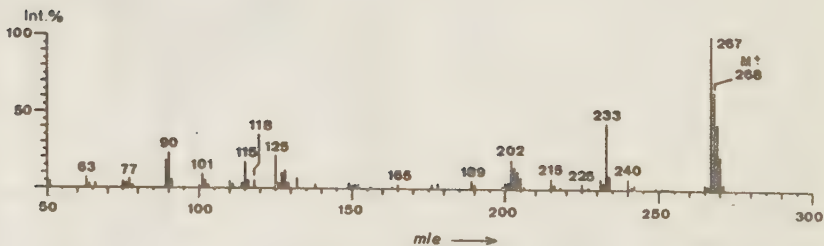
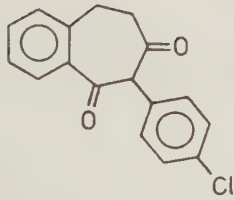
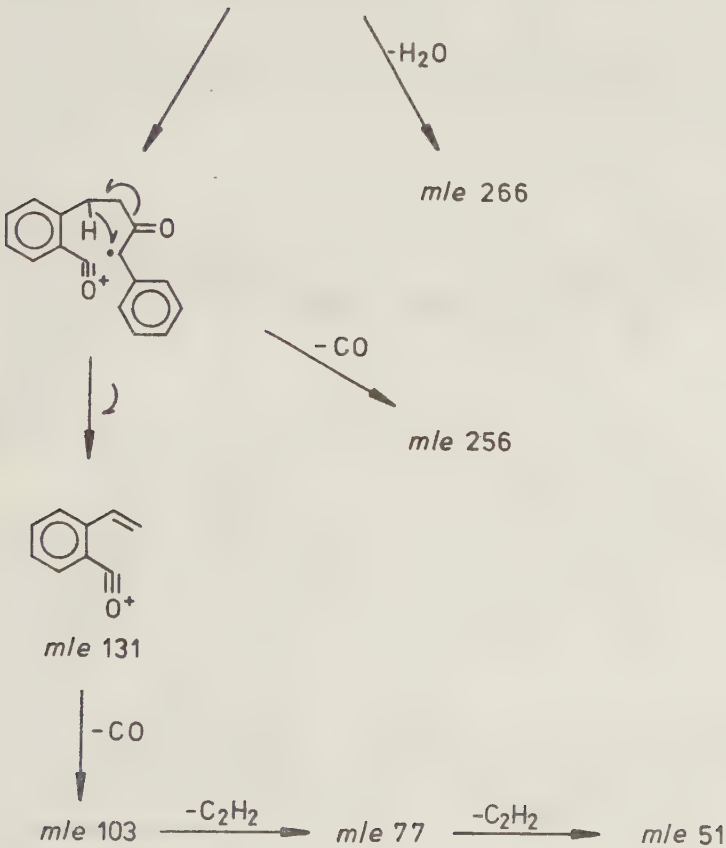


Abbildung 9: Massenspektrum der Verbindung **79**



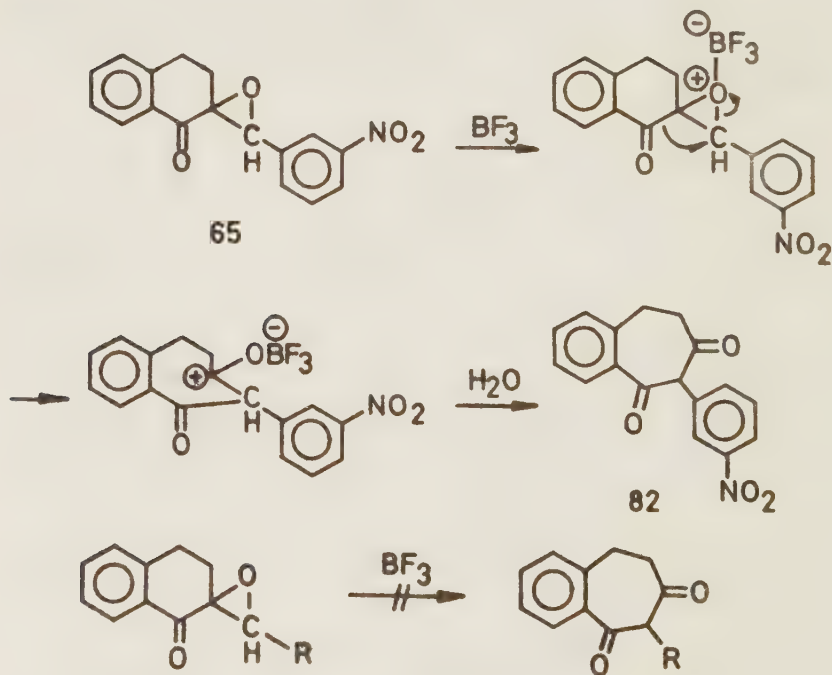
79, M^+ , *m/e* 284



Schema 4: Massenspektrometrischer Abbau von **79**

2.4.2. Umsetzung von 2'-Aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-onen mit Bortrifluorid-Ätherat

Als gebräuchliche Lewis-Säure findet BF_3 als Ätherat Anwendung zur Umlagerung von α,β -Epoxiketonen in 1,3-Diketoverbindungen⁵⁸⁾. Der Mechanismus verläuft analog dem unter 2.4.1. zitierten und ist hinsichtlich der sterischen Konsequenzen von HOUSE⁵⁴⁾ aufgeklärt worden. Mit Hilfe von BF_3 -Ätherat gelang es zwar wiederum Verbindung **65** umzulagern, doch die Verbindungen **67** - **71** konnten nicht in die gewünschten 1,3-Diketoverbindungen überführt werden.



R siehe Tabelle 3 und 4

Die vier Verbindungen **67**, **68**, **70** und **71** haben eines gemeinsam; der Phenylring am C-9 hat stark elektronenziehende Substituenten, wodurch der Bindungsbruch zwischen dem Oxiransauerstoff und dem C-9 erschwert ist. Zwar weisen die Verbindungen **65** und **66** auch einen elektronenziehenden Substituenten am Phenylring auf, doch scheint sein Einfluß, da er in m-Stellung steht, soweit abgeschwächt zu sein, daß es trotzdem zur Umlagerung d.h. Bindungsbruch an der gewünschten Stelle kommt.

Die o.g. Verbindungen sowie die mit Schwefelsäure nicht umzulagernden Verbindungen **52**, **54** und **72** wurden bei verschiedenen Temperaturen (20, 60 und 100 °C) und in den verschiedenen Lösungsmitteln (Äther und Benzol) mit BF_3 -Ätherat umgesetzt. Bei Temperaturen von 60 und 100 °C wurden bei den Verbindungen **67**, **70** - **72** die Ausgangsverbindungen isoliert. Die übrigen Verbindungen **52**, **54**, **68** und **69** polymerisierten. Beim Arbeiten bei Raumtemperatur wurden ausschließlich die Ausgangsprodukte isoliert.

2.4.3. Umsetzung von 2'-Aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-onen mit weiteren Lewis-Säuren

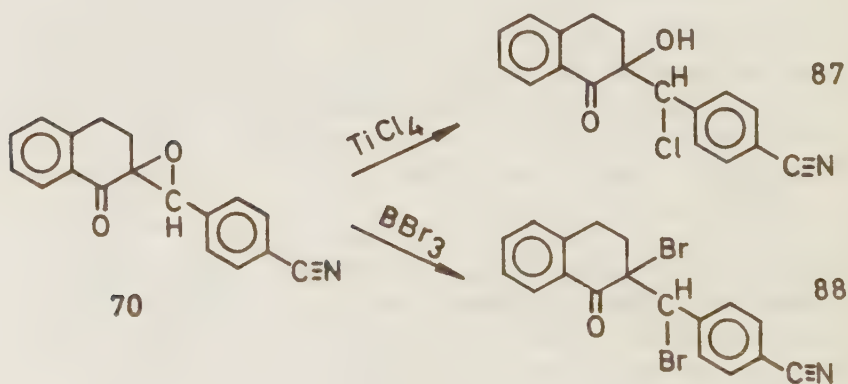
Die Vermutung, daß die jeweilige Stärke der Lewis-Säure ausschlaggebend für den Ablauf der Reaktion sein könnte, erwies sich als nicht zutreffend. Die zur Anwendung gelangten Lewis-Säuren erwiesen sich alle als ungeeignet, die Epoxiketone in die 1,3-Diketoverbindungen zu überführen. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 6* zusammengefaßt.

Es wurde auch bei diesen Umsetzungen teils in Benzol, teils in Äther als Lösungsmittel gearbeitet. Ein Unterschied zwischen den bei den Umsetzungen erhaltenen Produkten konnte nicht festgestellt werden. Es wurden unter beiden Bedingungen die in *Tabelle 6* aufgeführten Produkte erhalten.

Nr.	Lewis - Säure			
	BBr_3	AlCl_3	TiCl_4	ZnBr_2
52	entmethyliert	Ausgangspr.	entmethyliert	entmethyliert
54	Bromhydrin	Ausgangspr.	Chlorhydrin	Bromhydrin
67	Bromhydrin	Ausgangspr.	Chlorhydrin	Bromhydrin
68	Bromhydrin	Ausgangspr.	Chlorhydrin	Bromhydrin
69	Polymerisat	Polymerisat	Polymerisat	Polymerisat
70	Dibrompr.	Ausgangspr.	Chlorhydrin	Bromhydrin
71	Bromhydrin	Ausgangspr.	Chlorhydrin	Bromhydrin
72	Ausgangspr.	Ausgangspr.	Chlorhydrin	Ausgangspr.

Tabelle 6

Die durch die Umsetzung z.B. mit TiCl_4 und BBr_3 erhaltenen Produkte weisen teilweise recht unterschiedliche Strukturen auf. Dieses soll anhand der Verbindung **70** erläutert werden. Bei der Umsetzung mit TiCl_4 entsteht statt der gewünschten 1,3-Diketo-Verbindung das Chlorhydrin **87**. Bei der Umsetzung von Verbindung **70** mit BBr_3 entsteht stets Verbindung **88**.



Die Strukturen der Verbindungen **87** und **88** konnten durch spektrometrische und elementaranalytische Untersuchungen aufgeklärt werden.

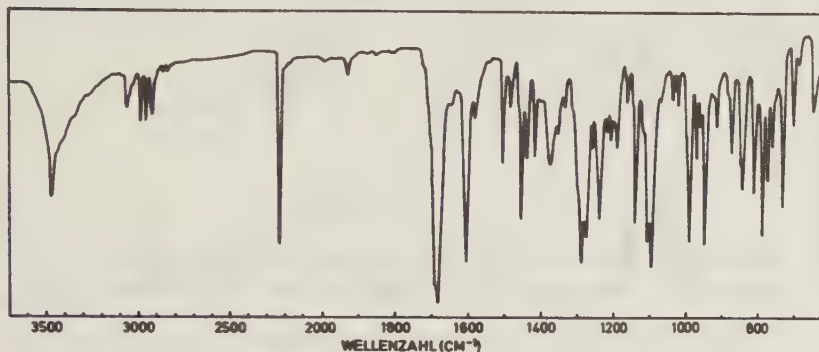


Abbildung 10: IR-Spektrum von **87** (in KBr)

Das IR-Spektrum der Verbindung **87** (Abbildung 10) zeigt eine ausgeprägte OH-Schwingung bei 3470 cm^{-1} und nur eine Carbonylbande bei 1680 cm^{-1} , die dem aromatischen Keton zuzuordnen ist.

Die Struktur wird durch das NMR-Spektrum (Abbildung 11) belegt. Das Methinproton am C-9 ist bei Verbindung **87** zu tieferem Feld (5.25 ppm) verschoben als das der Verbindung **70** (4.45 ppm). Die Verschiebung wird offensichtlich durch den Einfluß des Cl-Substituenten am C-9 bedingt. Ein zusätzliches breites Singulett, welches bei 3.80 ppm liegt und mit D_2O austauschbar ist, ist der OH-Gruppe am C-2 zuzuordnen. Diese Parameter sprechen dafür, daß es sich nicht um die gewünschte 1,3-Diketoverbindung, sondern um das Chlorhydrin **87** handeln muß. Die Elemen-

taranalyse bestätigt diese Formulierung (siehe exp. Teil).

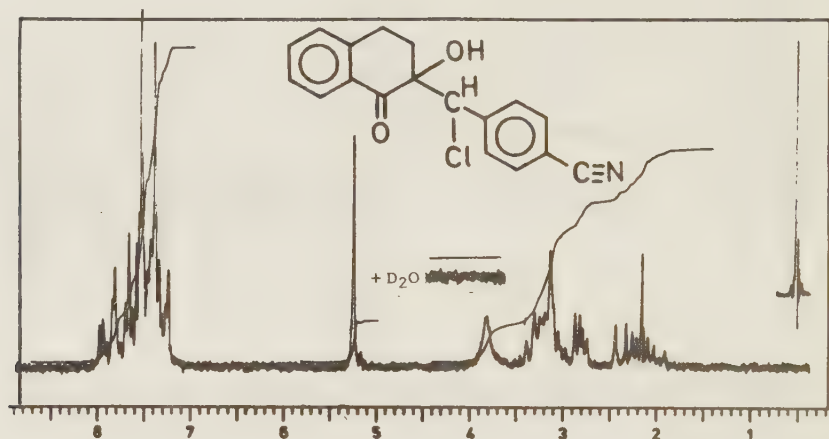


Abbildung 11: ^1H -NMR-Spektrum von **87** (in CDCl_3 , 60 MHz)

Das durch die Umsetzung mit BBr_3 erhaltene Produkt **88** zeigt wie schon Verbindung **87** im IR-Spektrum (Abbildung 12) keine Absorptionsbande für ein aliphatisches Keton, sondern ebenfalls nur eine Bande für das aromatische Keton bei 1680 cm^{-1} sowie eine Nitrilbande bei 2220 cm^{-1} . Es wird jedoch keine OH-Schwingung registriert.

Das NMR-Spektrum (Abbildung 13) zeigt bei 6.20 ppm ein scharfes Singulett, welches ungefähr die gleiche Lage aufweist wie das Proton am C-2 der Verbindung **79**. Auch die Signale bei 2.15 - 3.40 ppm konnten ebensowenig wie die Signale im Aromatenbereich eine Entscheidungshilfe für die Zuordnung der Struktur dieser Verbindung sein. Erst Massenspektrum und Ele-

mentaranalyse erhärteten die für Substanz **88** angegebene Struktur.

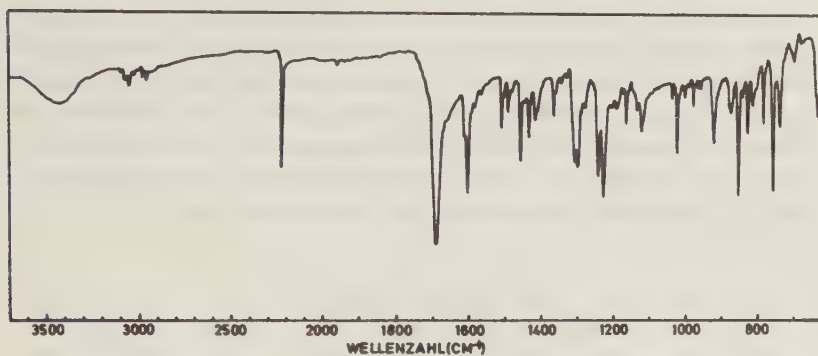


Abbildung 12: IR-Spektrum von **88** (in KBr)

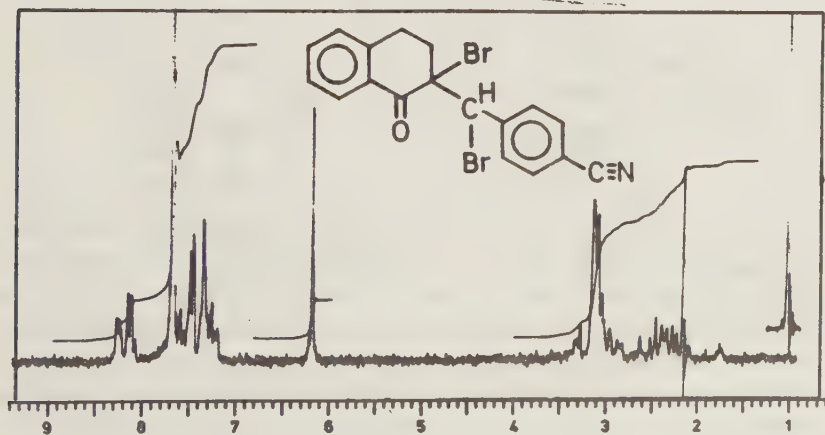
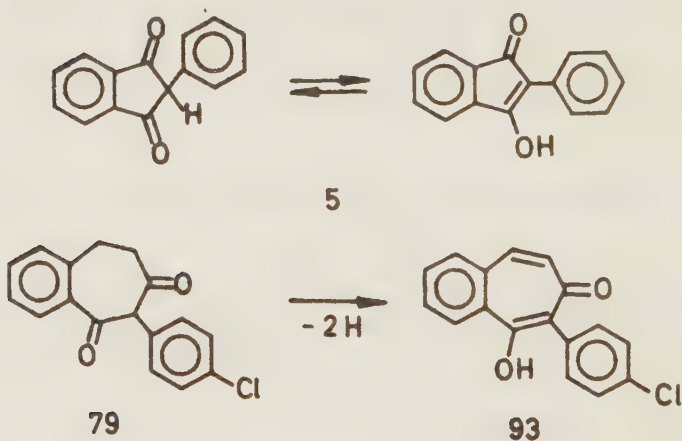


Abbildung 13: ^1H -NMR-Spektrum von **88** (in CDCl_3 , 60 MHz)

2.5. SYNTHESSE VON 2-ARYL-1H-2,3-DIHYDROBENZOCYCLOHEPTEN-1,3-DIONEN

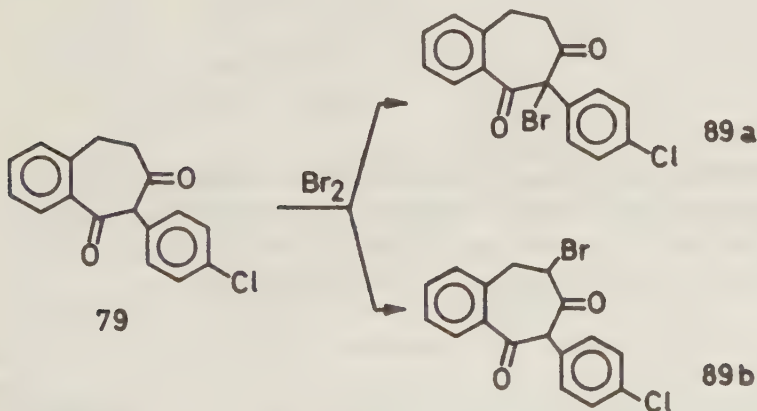
Aufgrund der Analogie der 2-Aryl-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dione vom Typ **21** zu den 2-Aryl-1,3-indandionon vom Typ **5** war es unser Ziel, die unter 2.4 aufgeführten Verbindungen so zu verändern, daß sie in der Enolform ebenso wie die 1,3-Indandione maximale Konjugation aufweisen. Betrachtet man z.B. Verbindung **79**, so erkennt man, daß erst durch die Einführung einer Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 die maximale Konjugation, gleichbedeutend mit optimaler Planarität, erreicht wird.



Mit dieser chemischen Veränderung sollte eine Steigerung der bei den Substanzen **77 - 81** und **83 - 86** festgestellten gerinnungsphysiologischen Aktivität erzielt werden (siehe tierexp. Teil).

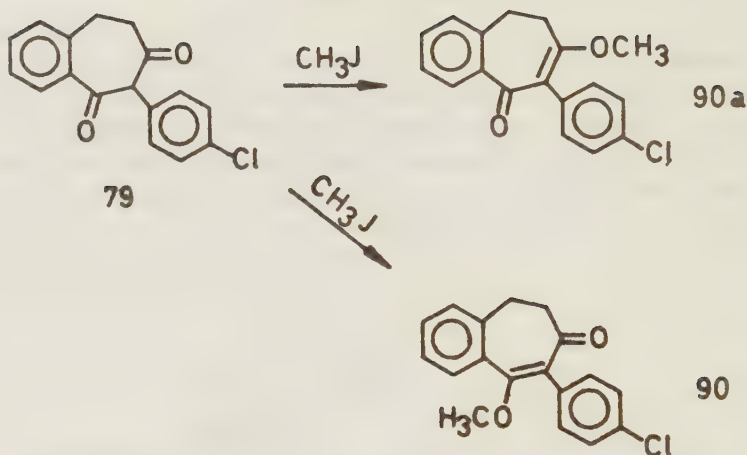
Als Syntheseweg wurde die Bromierung mit anschließender Dehydrobromierung beschritten. Die Synthese wurde mit der Verbindung **79** als Ausgangsprodukt durchgeführt.

Die Bromierung dieser Verbindung führte stets zu Gemischen mehrerer Substanzen. Unser Ziel war es, Verbindung **89b** zu synthetisieren. Dabei wurde festgestellt, daß ebenso Verbindung **89a** entstand. Beide Substanzen ließen sich weder durch Kristallisation noch durch säulenchromatographische Trennung in zufriedenstellender Weise trennen.



Durch Umsetzung der Verbindung **79** mit Methyljodid⁵⁹⁾, wobei Verbindung **90** entsteht, wurde die o.g. Schwierigkeit umgangen. Durch die Bildung des Enoläthers **90** ist die 2-Stellung für die Bromierung blockiert.

Prinzipiell ist, wie aus folgender Formulierung ersichtlich, die Bildung zweier O-Methyl-Produkte bei der Umsetzung von Verbindung **79** mit Methyljodid möglich. Die DC-Analyse ergab, daß aber nur ein Produkt entstanden war.



Die in *Abbildung 14* und *15* gezeigten IR- und NMR-Spektren lassen zwar ohne Zweifel erkennen, daß Enolätherbildung stattgefunden hat, sie geben jedoch keinen Aufschluß darüber, an welchem C-Atom, C-1 oder C-3, die Methoxygruppe sitzt.

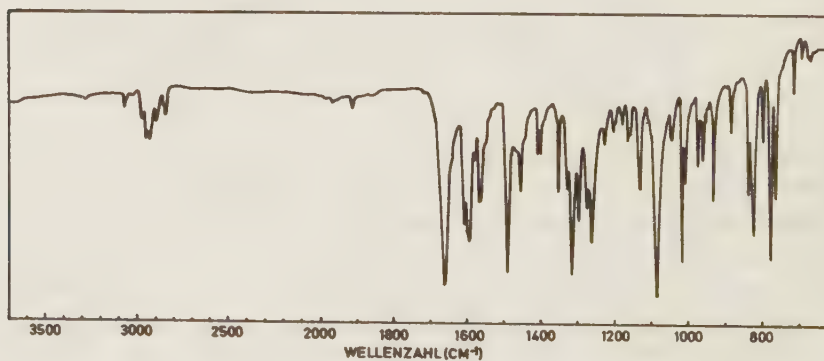


Abbildung 14: IR-Spektrum der Verbindung **90** (in KBr)

Das IR-Spektrum zeigt, daß nur noch eine Carbonylfunktion bei 1660 cm^{-1} vorhanden ist. Diese Tatsache kann sowohl für die Formulierung **90** als auch für **90a** gelten.

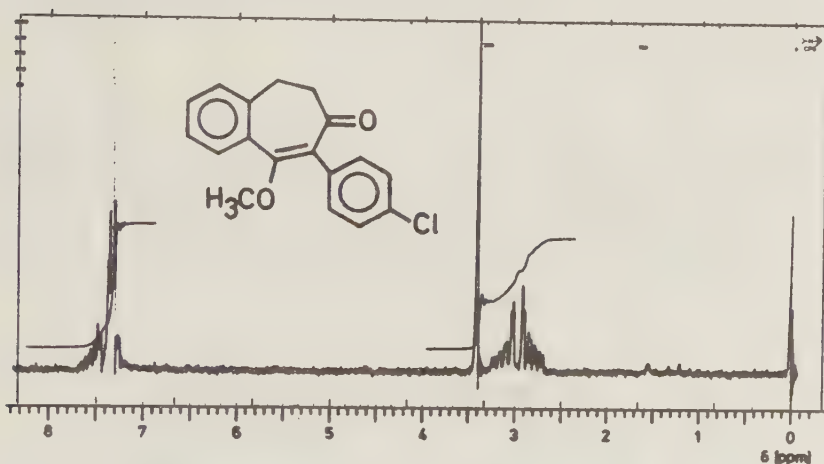


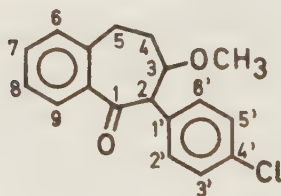
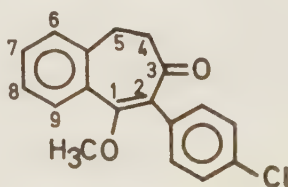
Abbildung 15: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **90** (in CDCl_3)

Das NMR-Spektrum zeigt, daß das bei Verbindung **79** deutlich sichtbare, scharfe Singulett, welches dem Proton am C-2 zuzuordnen ist, nicht mehr vorhanden ist. Ferner zeigen die Protonen am C-4 und C-5 ein Signal bei $2.70 - 3.25$ ppm vom Spektrentyp AA'BB', während es sich bei Verbindung **79** um ein ABCD-Spektrum handelt. Auffällig ist auch das Fehlen des Signals bei $8.05 - 8.25$ ppm, welches bei Verbindung **79** dem Proton am C-9 zuzuordnen ist. Für die Methoxygruppe wird ein scharfes Singulett entsprechend 3 Protonen bei 3.45 ppm registriert.

Alle o.g. Parameter lassen keine Entscheidung zu, ob es sich um Verbindung **90** oder **90a** handelt.

Eine klare Aussage, um welche Verbindung es sich tatsächlich handelt, kann mit Hilfe von paramagnetischen Verschiebungsgrenzungen erhalten werden[†]. Zur Anwendung gelangte $\text{Eu}(\text{fod})_3$, welches als starke Lewis-Säure auch noch mit schwachen Lewis-Basen wie Äthern, Ketonen, Estern u.a.m. stabile Koordinationskomplexe bildet.

Handelt es sich wie in unserem Fall um eine polyfunktionelle Verbindung, so hängt die Größe der Verschiebung stark von der Bildungskonstanten des Addukts $\{\text{Eu}(\text{fod})_3 + \text{Substrat}\}$, d.h. von der Basizität des Substrats ab. So nimmt die "molare Verschiebung", die von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ in Substrate RX induziert wird, in der Reihenfolge $\text{X} = \text{NH}_2 > \text{OH} > \text{CO} > -\text{O}- > \text{CO}_2\text{R} > \text{CN}$ ab⁶⁰⁾.

**90a****90**

Träfe die Formulierung **90a** zu, müßten für die Protonen am C-9 und C-2' bzw. C-6' nach Zugabe von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ die stärksten chemischen Verschiebungen zu verzeichnen sein. Dagegen wäre, läge Verbindung **90** vor, die stärkste chemische Verschiebung für die beiden Protonen am C-4 und die Protonen am C-2' bzw. C-6' zu erwarten. Wie aus *Tabelle 7* zu entnehmen ist, wird das Signal

[†] Herrn Dr. Roth im Institut für organische Chemie der FU Berlin danke ich für die Anregung und Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren mit $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

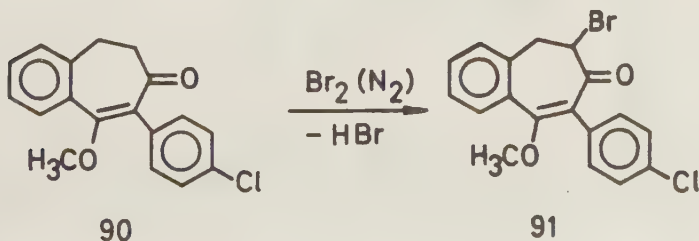
bei 3.00 - 3.25 ppm, welches den Protonen am C-4 zuzuordnen ist, um den größten Betrag zu tiefstem Feld verschoben. Es erscheint nach zweimaliger Zugabe von Eu(fod)_3 bei 8.20 - 8.40 ppm, was einer Verschiebung um 5.2 ppm entspricht. Für keine anderen Protonen wird eine vergleichbar starke Verschiebung verzeichnet.

geschiftete Protonen am	Gabe von Eu(fod)_3				
	0	1.	Diff.	2.	Diff.
$-\text{OCH}_3$	3.42	4.00	+ 0.58	4.54	+ 1.12
C-4	3.04 - 3.20	5.68 - 5.84	+ 2.64	8.24 - 8.40	+ 5.20
C-5	2.78 - 2.92	3.96 - 4.10	+ 1.18	4.78 - 4.92	+ 2.00
C-9	7.50 - 7.62	8.00 - 8.12	+ 0.50	8.52 - 8.64	+ 1.02
C-2', C-6'	7.41	8.82 - 8.94	+ 1.47	10.3 - 10.4	+ 2.95

Tabelle 7: Chemische Verschiebung der Protonen von **90** in ppm nach gleicher Zugabe von Eu(fod)_3

Aufgrund dieser Ergebnisse kann es als gesichert angesehen werden, daß der Enoläther der Verbindung **79** in der Formulierung **90** vorliegt.

Die Bromierung der Verbindung **90** erfolgte nach der bekannten Methode von FAVORSKY^{6 1)}, wobei Verbindung **91** in guten Ausbeuten erhalten wurde.



Das NMR-Spektrum der Verbindung **91** (Abbildung 16) zeigt bei 3.45 ppm ein Signal, welches dem 3 Protonen-Singulett der Methoxygruppe zuzuordnen ist. Die Protonen am C-4 und C-5 bilden ein ABX-Spektrum, dessen X-Teil bei 4.50 - 4.75 ppm liegt ($J_{AX} = 6$ Hz, $J_{BX} = 8$ Hz). Der AB-Teil, der weitgehend von dem Signal der Methoxy-Protonen überlagert wird, liegt bei ca. 3.3 - 3.8 ppm. Das Signal, welches durch die aromatischen Protonen hervorgerufen wird, weist die gleiche Lage auf wie das der Verbindung **90**.

Zur Sicherung der Struktur wurde Verbindung **91** ebenfalls mit Eu(fod)_3 in steigenden Konzentrationen versetzt. Wie aus Tabelle 8 zu entnehmen ist, wird das X-Proton des ABX-Systems, das Proton am C-4, von 4.5 ppm (0-Spektrum) am weitesten (7.3 ppm) von allen Protonen verschoben. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Verbindung **90**. Bei letzterer befindet sich die Methoxygruppe ebenfalls in 1-Stellung, während sich die CO-Gruppe in 3-Stellung befindet. Nur die unmittelbare Nachbarschaft der Carbonylfunktion zum X-Proton ermöglicht diese starke Verschiebung zu tiefem Feld. Nach der 5. Zugabe ist eine Verschiebung um 2.6 ppm zu verzeichnen.

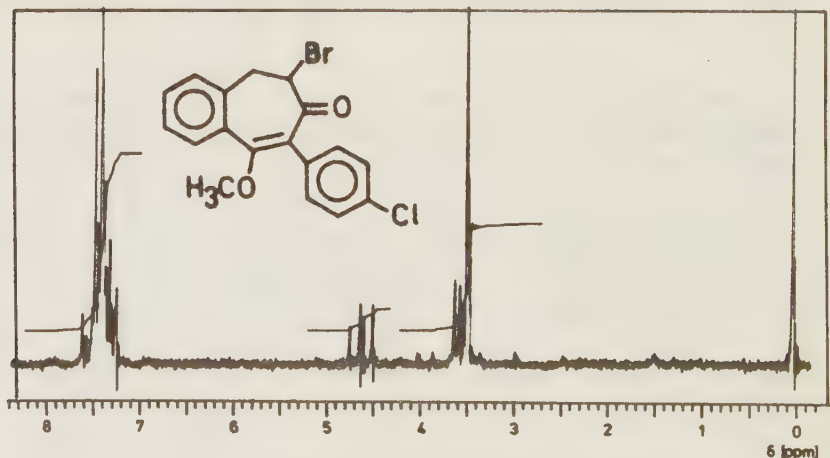
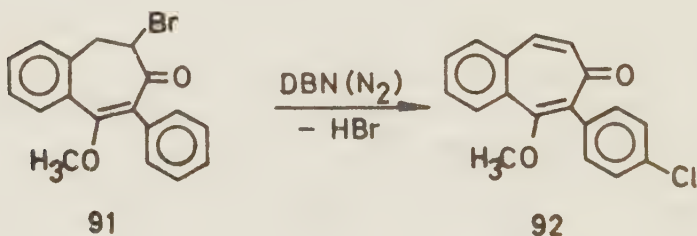


Abbildung 16: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **91** (in CDCl_3)

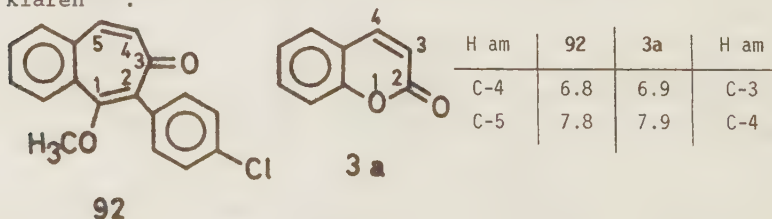
geschiftete Protonen am	Gabe von Eu(fod) ₃									
	0	1.	Diff.	2.	Diff.	3.	Diff.	4.	Diff.	5.
-OCH ₃	3.45	3.62	+ 0.17	3.66	+ 0.21	3.80	+ 0.35	3.87	+ 0.42	3.95
C-4	4.52 - 4.68	5.22 - 5.38	+ 0.70	5.62 - 5.78	+ 1.10	6.16 - 6.32	+ 1.64	6.68 - 6.84	+ 2.16	7.16 - 7.32
C-5	3.46 - 3.60	3.70 - 3.84	+ 0.24	3.84 - 3.98	+ 0.38	4.04 - 4.16	+ 0.58	4.20 - 4.34	+ 0.74	4.36 - 4.50
C-9	7.48 - 7.58	7.52 - 7.62	+ 0.04	7.62 - 7.72	+ 0.14	7.72 - 7.84	+ 0.24	7.80 - 7.92	+ 0.32	7.90 - 8.02
C-2', C-6'	7.42	7.78 - 7.88	+ 0.41	7.93 - 8.05	+ 0.56	8.18 - 8.30	+ 0.76	8.40 - 8.50	+ 0.98	8.60 - 8.70
										+ 1.18

Tabelle 8: Chemische Verschiebung der Protonen von **91** in ppm nach gleicher Zugabe von Eu(fod)₃

Die sich an die Bromierung anschließende Dehydrobromierung wurde analog ÖDIGER et al.⁶²⁾ durchgeführt. Diese Methode bietet den Vorteil, daß durch die Verwendung von Diazabicyclonon (DBN), einer starken Base mit geringen nucleophilen Eigenschaften, ein Arbeiten bei niedrigen Temperaturen möglich ist. Außerdem wurde durch Anwendung dieser Methode Verbindung 92 in befriedigenden Ausbeuten erhalten.



Das NMR-Spektrum der Verbindung 92 (Abbildung 17) zeigt ein scharfes Singulett bei 3.45 ppm, welches wiederum den Protonen der Methoxygruppe in 1-Stellung zuzuordnen ist. Das Signal bei 6.75 - 6.95 ppm, ein Dublett, dessen beide Linien scharf erscheinen, mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8$ Hz, ist dem Proton am C-4 zuzuordnen. Die Kopplungskonstante entspricht der üblichen Kopplungskonstanten⁶³⁾ für eine ortho-Kopplung in einem ungesättigten 7-Ring. Der Kopplungspartner, das Proton am C-5, liegt bei entsprechend tieferem Feld und wird von den übrigen aromatischen Protonen überdeckt. Die chemischen Verschiebungen der Protonen am C-4 und C-5 sind analog denen der Protonen am C-3 und C-4 im Cumarin (3a) zu erklären⁶⁴⁾.



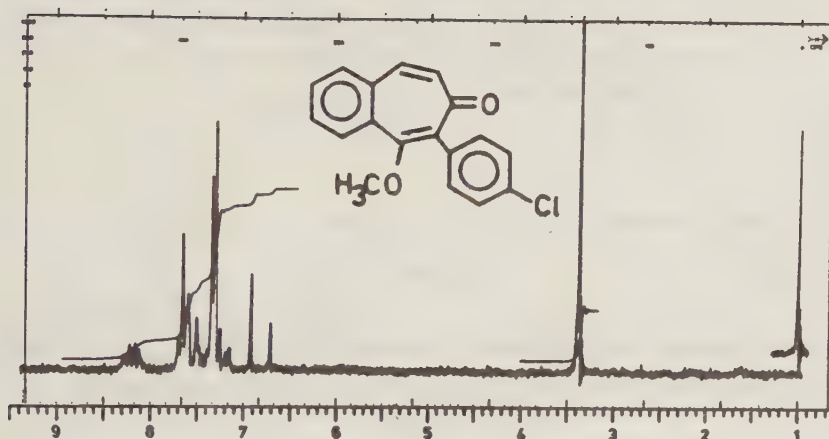
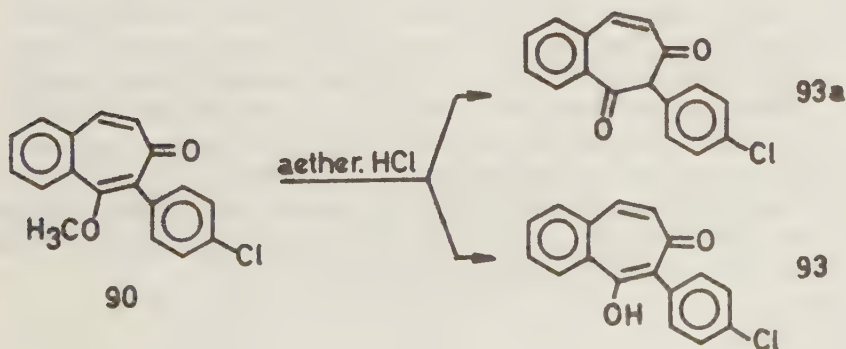


Abbildung 17: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 92 (in CDCl_3)

Die nach der Ätherspaltung mit ätherischer HCl erhaltene Verbindung 93 liegt, wie die IR- und NMR-Spektren zeigen, nicht in der erwarteten Diketoform 93a, sondern in der wohl energetisch begünstigten Form 93 vor.



Wie das IR-Spektrum der Verbindung **93** (Abbildung 18) zeigt, wird nur eine Bande für eine Carbonylfunktion bei 1660 cm^{-1} registriert. Bei dieser niedrigen Wellenzahl absorbieren eigentlich nur Chinone oder $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -ungesättigte Ketone⁶⁵⁾. Da außerdem bei 3100 cm^{-1} eine breite OH-Schwingung zu verzeichnen ist, scheint schon das IR-Spektrum für die Richtigkeit der Formulierung **93** zu sprechen.

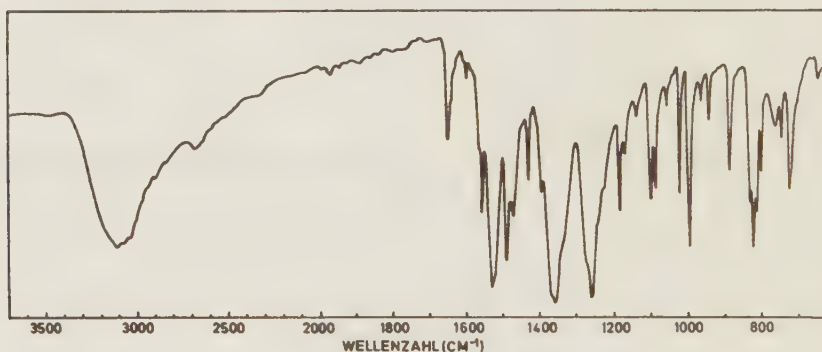


Abbildung 18: IR-Spektrum der Verbindung **93** (in KBr)

Das NMR-Spektrum der Verbindung **93** (Abbildung 19) zeigt kein Signal mehr bei 3.45 ppm . Daraus läßt sich schließen, daß die Ätherspaltung gelungen ist. Die Signalgruppe für die aromatischen Protonen weist einen ähnlichen Aufbau auf wie die der Verbindung **92**. Das bei ca. 10.3 ppm liegende und mit D_2O austauschbare Signal ist der OH-Gruppe zuzuordnen. Die Verschiebung wird dadurch erklärt, daß es sich um eine vinyloge Carbonsäure handelt. Die aciden Protonen dieser Substanzklasse werden im Bereich $9.5 - 14.0\text{ ppm}$ registriert⁶⁶⁾.

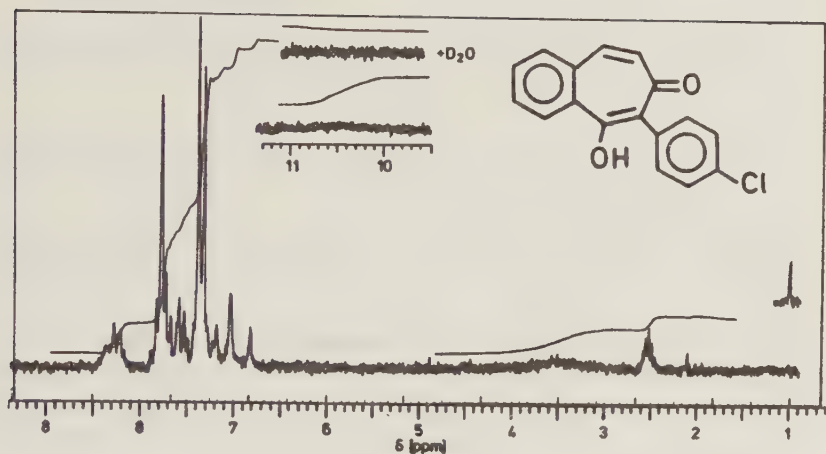


Abbildung 19: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **93** (in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

Die Substanzen **77**, **78**, **80**, **81** und **83 - 86** wurden nicht mehr in der o.a. Weise strukturell verändert, da sich in der gerinnungsphysiologischen Prüfung herausstellte, daß die Verbindung **93** wirkungslos war (siehe tierexp. Teil Seite 132).

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. ALLGEMEINE ANGABEN

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen^{*}: Die Elementaranalysen wurden im Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin ausgeführt.

MS-Spektren^{*}: Die Massenspektren wurden mit einem CH 7 VARIAN MAT BREMEN aufgenommen (70 eV).

¹H-NMR-Spektren^{*}: Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit den Varian Geräten A 60 A und T 60 unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ -Skala angegeben.

IR-Spektren^{*}: Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektralphotometern 237 und 421 aufgenommen.

* Den Mitarbeitern der analytischen Abteilung, Fr. G.Dreke, Fr. D.Ebert, Herrn G.Grelbig, Herrn D.Grunow, Herrn K.Hilgenfeld, Herrn K.Leitzow, Herrn J.Lindemann und Herrn R.Rosenow danke ich für die stets großzügige Unterstützung.

3.2. DARSTELLUNG DER ARYLIDENVERBINDUNGEN VOM TYP 232-Cylohexyliden-1-tetralon(26)

Eine Mischung von 7.4 g (0.066 mol) Cyclohexylaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) 1-Tetralon (22) wird mit 50 ml einer 8proz. äthanolischen Kalilauge versetzt. Die Lösung erwärmt sich nach kurzer Zeit und nach ca. 1 h scheiden sich die ersten Kristalle ab. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend mit Eisessig neutralisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und das Filtrat mit ca. 100 ml Wasser versetzt. Danach wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherextrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther unter vermindertem Druck abgezogen. Die vereinigten Kristallmassen werden aus Äthanol / Wasser umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 7.1 g (45% d.Th.)

Schmp.: 68 °C (Äthanol / Wasser)

$C_{17}H_{20}O$ (240.35)	Ber. C 84.96	H 8.35
	Gef. C 85.19	H 8.27

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 240 (80, M^+), 159 (32), 146 (100), 145 (55), 131 (26), 129 (19), 128 (24), 118 (15), 115 (26), 91 (20), 90 (20)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.10 - 2.00 (m, 11 H, Cyclohexyl-), 2.65 - 2.95 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 6.7 - 6.9 (d, J = 6 Hz, 1 H, H an C-1'), 7.1 - 8.2 (m, 4 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2935, 2845, 1675, 1620, 1460, 1320, 1305, 1250, 1230, 1215, 1125, 1025, 960, 940, 920, 735, 710

2-Benzyliden-1-tetralon (27)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **27** hergestellt aus:
7 g (0.066 mol) Benzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml
4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelblich weiße Kristalle.

Ausbeute: 13 g (85% d.Th.)

Schmp.: 105 °C (Äthanol / Wasser) Lit²⁷⁾: 105 °C

$C_{17}H_{14}O$ (234.30)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 234 (58, M⁺), 233 (100),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 2.80 - 3.30 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.1 - 7.6 (m, 8 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1665, 1605, 1595, 1495, 1460, 1450, 1330, 1300, 1250, 1230, 1160, 1140, 1080, 1025, 955, 925, 885, 800, 755, 740, 695

2-(1-Naphthyliden)-1-tetralon (28)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **28** hergestellt aus:
10.3 g (0.066 mol) 1-Naphthaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**,
50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelblich weiße
Kristalle.

Ausbeute: 14 g (75% d.Th.)

Schmp.: 139 °C (Methanol / Wasser)

$C_{21}H_{16}O$ (284.36)	Ber. C 88.70	H 5.67
	Gef. C 88.92	H 5.70

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 284 (64, M⁺), 283 (100) 165 (31)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 3.05 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.2 - 8.4 (m, 11 H, H aromatisch), 8.45 (s, 1 H, H an C-9)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3050, 2950, 2840, 1665, 1600, 1510, 1455, 1445, 1400, 1350, 1330, 1310, 1300, 1255, 1245, 1220, 1145, 1025, 1020, 945, 895, 865, 805, 790, 775, 710

2-(p-Methylbenzyliden)-1-tetralon (29)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **29** hergestellt aus:
8 g (0.066 mol) p-Toluolaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**,
50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 12.2 g (75% d.Th.)

Schmp.: 98 °C (Methanol / Wasser)

C ₁₈ H ₁₆ O (248.33)	Ber. C 87.06	H 6.50
	Gef. C 86.90	H 6.45

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 248 (28, M⁺), 247 (60), 233 (100)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.80 - 3.25 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.1 - 7.6 (m, 7 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.30 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3050 - 2820, 1650, 1545, 1495, 1445, 1400, 1310, 1290, 1240, 1215, 1185, 1125, 935, 910, 870, 805, 780, 730, 695

2-(o-Methoxybenzyliden)-1-tetralon (30)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **30** hergestellt aus:
9.0 g (0.066 mol) o-Methoxybenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 8proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbgrüne Kristalle.

Ausbeute: 11.3 g (65% d.Th.)

Schmp.: 126 °C (Äthanol / Wasser)

$C_{18}H_{16}O_2$ (264.33)	Ber. C 81.79	H 6.10
	Gef. C 81.96	H 6.06

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 264 (< 1, M^+), 232 (100)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.95 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 3.8 (s, 3 H, OCH_3), 6.8 - 7.5 (m, 7 H, H aromatisch), 8.0 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3085, 3000, 2960, 2940, 2840, 1670, 1610, 1600, 1485, 1465, 1435, 1320, 1305, 1250, 1240, 1225, 1160, 1140, 1110, 1050, 1020, 955, 920, 880, 820, 795, 760, 740, 705, 650

2-(p-Methoxybenzyliden)-1-tetralon (31)

Entsprechend der Vorschrift für 26 wird 31 hergestellt aus:
9.0 g (0.066 mol) p-Methoxybenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) 22, 50 ml 8proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbgrüne Kristalle.

Ausbeute: 14.1 g (80% d.Th.)

Schmp.: 116 °C (Äthanol / Wasser)

$C_{18}H_{16}O_2$ (264.33)	Ber. C 81.79	H 6.10
	Gef. C 81.59	H 6.18

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 264 (66, M^+), 263 (100), 249 (33), 233 (44), 220 (23), 202 (26), 191 (22), 189 (28), 178 (21), 165 (29), 128 (40), 121 (50), 115 (44), 105 (72), 91 (42), 90 (53), 89 (37)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.75 - 3.25 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 3.8 (s, 3 H, OCH_3), 6.8 - 7.5 (m, 7 H, H aromatisch) 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3070 - 2840, 1670, 1605, 1510, 1465, 1455, 1440, 1430, 1420, 1320, 1250, 1225, 1200, 1180, 1140, 1110, 1045, 1000, 970, 950, 910, 890, 840, 825, 790, 745, 725, 705

2-(3,4-Dimethoxybenzyliden)-1-tetralon (32)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **32** hergestellt aus:
11 g (0.066 mol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 8proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbgrüne Kristalle.

Ausbeute: 8.7 g (45% d.Th.)

Schmp.: 120 °C (Äthanol / Wasser)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (294.35)	Ber. C 77.53	H 6.16
	Gef. C 77,35	H 6.20

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 294 (100, M^+), 293 (76), 279 (62), 263 (71), 166 (45), 165 (38)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 2.75 - 3.25 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 3.95 (s, 6 H, OCH_3), 6.95 - 7.50 (m, 6 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2830, 1655, 1585, 1500, 1455, 1440, 1410, 1315, 1295, 1265, 1240, 1210, 1190, 1140, 1015, 990, 970, 915, 850, 805, 795, 740, 720, 795

2-(o-Chlorbenzyliden)-1-tetralon (33)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **33** hergestellt aus:
9.2 g (0.066 mol) o-Chlorbenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 9.7 g (55% d.Th.)

Schmp.: 121 °C (Methanol / Wasser)

$C_{17}H_{13}ClO$ (268.75)	Ber. C 75.98	H 4.88
	Gef. C 75.69	H 4.95

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 268 (2, M^+), 267 (2), 233 (100), 202 (10)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.00 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.2 - 7.5 (m, 7 H, H aromatisch), 7.90 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1610, 1595, 1470, 1455, 1435, 1315, 1300, 1245, 1225, 1150, 1140, 1125, 1050, 1040, 1025, 1000, 950, 900, 885, 820, 755, 740, 705, 690

2-(m-Chlorbenzyliden)-1-tetralon (34)

Entsprechend der Vorschrift für 26 wird 34 hergestellt aus: 9.2 g (0.066 mol) m-Chlorbenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) 22, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 11.5 g (65% d.Th.)

Schmp.: 115 °C (Methanol / Wasser)

$C_{17}H_{13}ClO$ (268.75)	Ber. C 75.98	H 4.88
	Gef. C 75,93	H 4.90

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 270 (22), 269 (41), 268 (66, M^+), 267 (100), 233 (90), 203 (25), 202 (35), 115 (34), 90 (31), 89 (26)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.05 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.2 - 7.5 (m, 7 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1610, 1595, 1475, 1455, 1440, 1415, 1340, 1315, 1300, 1250, 1220, 1200, 1135, 1100, 1085, 1025, 1000, 955, 920, 905, 890, 880, 845, 800, 795, 785, 740, 710, 685, 650

2-(p-Chlorbenzyliden)-1-tetralon (35)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **35** hergestellt aus: 9.6 g (0.066 mol) p-Chlorbenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 16.8 g (95% d.Th.)

Schmp.: 137 °C (Methanol / Wasser) Lit.²⁶⁾: 138 °C (Benzol)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}$ (268.75)

Spektren: siehe theoretischer Teil

2-(3,4-Dichlorbenzyliden)-1-tetralon (36)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **36** hergestellt aus: 11.5 g (0.066 mol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 4 proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelblichweiße Kristalle.

Ausbeute: 16.0 g (80% d.Th.)

Schmp.: 155 °C (Methanol / Wasser)

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$ (303.19) Ber. C 67.35 H 3.99

Gef. C 67.34 H 4.01

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 305 (19), 304 (50), 303 (82), 302 (75, M^+), 269 (24), 267 (71), 204 (20), 203 (30), 202 (41), 161 (18), 159 (27), 128 (21), 118 (10), 115 (32), 101 (23), 90 (39), 89 (30)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 3.10 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.2 - 7.5 (m, 6 H, H aromatisch), 7.75 (s, 1 H, H an C-9), 8.10 - 8.30 (m, 1 H, H aromatisch),

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1605, 1595, 1500, 1470, 1455, 1440, 1425, 1390, 1335, 1315, 1300, 1250, 1225, 1200, 1160, 1130, 1030, 960, 950, 910, 890, 880, 870, 855, 830, 795, 785, 740, 710, 700, 665

2-(p-Brombenzyliden)-1-tetralon (37)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **37** hergestellt aus: 12.2 g (0.066 mol) p-Brombenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 17.6 g (85% d.Th.)

Schmp.: 157 °C (Äthanol / Wasser)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}$ (313.20)	Ber. C 65.19	H 4.18
	Gef. C 65.17	H 4.26

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 314 (59), 313 (100), 312 (63, M^+), 311 (95), 233 (91), 205 (12), 204 (18), 203 (27), 202 (28), 171 (20), 169 (20), 118 (6), 115 (30), 90 (28), 89 (22)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 3.10 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.25 - 7.75 (m, 7 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.15 - 8.35 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1605, 1595, 1485, 1455, 1440, 1420, 1400, 1340, 1320, 1300, 1250, 1225, 1165, 1155, 1140, 1070, 1030, 1010, 960, 950, 910, 890, 840, 810, 795, 785, 740, 705

2-(o-Fluorbenzyliden)-1-tetralon (38)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **38** hergestellt aus:
 8.2 g (0.066 mol) o-Fluorbenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**,
 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 6.7 g (40% d.Th.)

Schmp.: 61 °C (Methanol / Wasser)

$C_{17}H_{13}FO$ (252.29) Ber. C 80.93 H 5.19
 Gef. C 80,97 H 5.21

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 252 (83, M^+), 251 (100), 233 (69),
 203 (9), 202 (15), 118 (3), 115 (15), 109 (26), 90 (18),

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.95 (s, 4 H, H an C-3 und
 C-4), 7.0 - 7.5 (m, 7 H, H aromatisch), 7.80 (s, 1 H, H an
 C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1610, 1595,
 1575, 1485, 1450, 1320, 1300, 1250, 1225, 1160, 1140, 1100,
 1030, 955, 890, 855, 840, 800, 760, 740, 700

2-(m-Fluorbenzyliden)-1-tetralon (39)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **39** hergestellt aus:
 8.2 g (0.066 mol) m-Fluorbenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**,
 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 8.3 g (50% d.Th.)

Schmp.: 110 °C (Methanol / Wasser)

$C_{17}H_{13}FO$ (252.29) Ber. C 80.93 H 5.19
 Gef. C 80.71 H 5.21

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 252 (55, M^+), 251 (100), 233 (12), 203 (5), 202 (7), 118 (5), 115 (15), 109 (22), 90 (16),

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 2.85 - 3.30 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 6.9 - 7.6 (m, 7 H, H aromatisch), 7.80 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1665, 1605, 1585, 1505, 1460, 1450, 1345, 1320, 1300, 1250, 1225, 1200, 1160, 1140, 1100, 1030, 970, 950, 915, 890, 845, 790, 745, 725, 705

2-(p-Fluorbenzyliden)-1-tetralon (40)

Entsprechend der Vorschrift für 26 wird 40 hergestellt aus:

8.2 g (0.066 mol) p-Fluorbenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) 22, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 10.0 g (60% d.Th.)

Schmp.: 116 °C (Methanol / Wasser)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FO}$ (252.29)	Ber. C 80.93	H 5.19
	Gef. C 80,82	H 5.30

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 252 (68, M^+), 251 (100), 233 (17), 203 (7), 202 (8), 118 (6), 115 (20), 109 (21), 90 (22)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 3.00 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 6.9 - 7.6 (m, 7 H, H aromatisch), 7.80 (s, 1 H, H an C-9), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1605, 1595, 1580, 1490, 1455, 1435, 1340, 1315, 1300, 1290, 1235, 1145, 1135, 1080, 1030, 1000, 965, 920, 875, 800, 785, 765, 740, 720, 705, 685, 650

2-(m-Nitrobenzyliden)-1-tetralon (41)

Entsprechend der Vorschrift für 26 wird 41 hergestellt aus:

10.0 g (0.066 mol) m-Nitrobenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 12.8 g (70% d.Th.)

Schmp.: 143 °C (Aceton / Wasser) Lit.²⁶⁾: 143 °C (Benzol)

$C_{17}H_{13}NO_3$ (279.30)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 279 (20, M^+), 278 (27), 233 (45), 232 (100), 202 (84)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.05 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.20 - 7.75 (m, 6 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.0 - 8.3 (m, 2 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1665, 1610, 1595, 1535, 1480, 1455, 1345, 1305, 1295, 1250, 1225, 1150, 1130, 1100, 1025, 1000, 960, 930, 905, 815, 800, 745, 720, 710, 685

2-(p-Nitrobenzyliden)-1-tetralon (42)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **42** hergestellt aus: 10.0 g (0.066 mol) p-Nitrobenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 10.0 g (60% d.Th.)

Schmp.: 193 °C (Aceton / Wasser) Lit.²⁶⁾: 193 °C (Benzol)

$C_{17}H_{13}NO_3$ (279.30)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 279 (34, M^+), 278 (55), 263 (82), 233 (28), 232 (100), 203 (29), 202 (35)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.15 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 6.25 - 7.25 (m, 5 H, H aromatisch), 7.90 (s, 1 H, H an C-9), 8.10 - 8.45 (m, 3 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3120 - 2840, 1670, 1600, 1515, 1455, 1345, 1310, 1290, 1245, 1225, 1140, 1110, 1020, 955, 910, 850, 805, 795, 750, 740, 720, 705, 690

2-(4-Chlor-3-nitrobenzyliden)-1-tetralon (43)

Entsprechend der Vorschrift für 26 wird 43 hergestellt aus: 12.2 g (0.066 mol) 4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) 22, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelblich-weiße Kristalle.

Ausbeute: 12.4 g (60% d.Th.)

Schmp.: 168 °C (Äthanol / Wasser)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ (313.74)	Ber. C 65.08	H 3.86	N 4.46
	Gef. C 65.33	H 4.00	N 4.34

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 315 (33), 314 (49), 313 (96, M⁺), 312 (100), 287 (15), 285 (46), 268 (23), 266 (49), 232 (33), 204 (33), 203 (74), 202 (94), 189 (22), 132 (26), 128 (23), 118 (15), 115 (74), 101 (28), 90 (70), 89 (44)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 3.15 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.30 - 7.85 (m, 5 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.1 - 8.3 (m, 2 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2830, 1665, 1605, 1590, 1535, 1475, 1455, 1445, 1355, 1315, 1300, 1265, 1250, 1225, 1160, 1130, 1050, 1025, 960, 915, 840, 810, 800, 790, 755, 745, 710

2-(2-Chlor-5-nitrobenzyliden)-1-tetralon (44)

Entsprechend der Vorschrift für 26 wird 44 hergestellt aus: 12.2 g (0.066 mol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) 22, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelblich weiße Kristalle.

Ausbeute: 7.2 g (35% d.Th.)

Schmp.: 145 °C (Aceton / Wasser)

C ₁₇ H ₁₃ ClNO (313.74)	Ber. C 65.08	H 3.86	N 4.46
	Gef. C 65.28	H 3.90	N 4.60

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 313 (5, M⁺), 278 (100), 232 (47), 202 (27), 118 (9), 115 (36), 90 (60), 89 (41)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 3.10 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.3 - 7.8 (m, 5 H, H aromatisch), 7.90 (s, 1 H, H an C-9), 8.15 - 8.35 (m, 2 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3110 - 2830, 1675, 1620, 1600, 1570, 1530, 1460, 1350, 1320, 1300, 1285, 1250, 1220, 1200, 1160, 1140, 1100, 1050, 1025, 970, 920, 870, 835, 815, 740, 710

2-(p-Cyanobenzyliden)-1-tetralon (45)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **45** hergestellt aus: 8.6 g (0.066 mol) p-Cyanobenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 mol 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält grünliche Kristalle.

Ausbeute: 13.7 g (80% d.Th.)

Schmp.: 162 °C (Äthanol / Wasser)

C ₁₈ H ₁₃ NO (259.31)	Ber. C 83.38	H 5.05	N 5.40
	Gef. C 83.26	H 5.05	N 5.35

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 259 (57, M⁺), 258 (100), 131 (26), 118 (12), 115 (54), 90 (31), 89 (26)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 3.10 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.2 - 7.7 (m, 7 H, H aromatisch), 7.85 (s, 1 H, H an C-9), 8.1 - 8.3 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2860, 2220, 1670, 1600, 1500, 1460, 1440, 1425, 1415, 1340, 1320, 1300, 1250, 1225, 1170, 1160, 1140, 1030, 1020, 965, 950, 910, 880, 850, 825, 800, 785, 750, 715, 700

2-(p-Dimethylaminobenzyliden)-1-tetralon (46)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **46** hergestellt aus: 9.7 g (0.066 mol) p-Dimethylaminobenzaldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 8proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 6.4 g (35% d.Th.)

Schmp.: 169 °C (Äthanol / Wasser)

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ (277.37)	Ber. C 82.27	H 6.90	N 5.05
	Gef. C 82.00	H 7.02	N 4.97

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 278 (23), 277 (100, M^+), 276 (57), 233 (20), 258 (20)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 2.9 - 3.3 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 3.00 (s, 6 H, CH), 6.65 - 6.85 (d, J = 5 Hz, 2 H, H aromatisch), 7.17 - 7.55 (m, 5 H, H aromatisch), 7.90 (s, 1H, H an C-9), 8.1 - 8.3 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1665, 1600, 1570, 1455, 1445, 1370, 1310, 1295, 1250, 1230, 1190, 1170, 1120, 1025, 1000, 955, 950, 885, 825, 805, 795, 745, 735, 710

2-(4-Pyridyl-methinyl)-1-tetralon (47)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **47** hergestellt aus: 7.0 g (0.066 mol) Pyridin-4-aldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 8proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 5.4 g (35% d.Th.)

Schmp.: 117 °C (Äthanol / Wasser)

$C_{16}H_{13}NO$ (235.29)	Ber. C 81.68	H 5.57	N 5.95
	Gef. C 81.78	H 5.63	N 5.89

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 235 (100, M^+), 234 (90), 206 (38), 204 (25), 128 (25), 115 (38), 91 (25), 90 (50), 89 (50)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.05 (s, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.15 - 7.60 (m, 5 H, H aromatisch), 7.75 (s, 1 H, H an C-9), 8.15 - 8.80 (m, 3 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1610, 1590, 1540, 1480, 1455, 1440, 1415, 1330, 1315, 1300, 1250, 1235, 1225, 1140, 1035, 990, 960, 950, 910, 890, 875, 835, 785, 750, 740, 705

2-(2-Pyridyl-methinyl)-1-tetralon (48)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **48** hergestellt aus: 7.0 g (0.066 mol) Pyridin-2-aldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 8proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 10.8 g (70% d.Th.)

Schmp.: 124 °C (Äthanol / Wasser)

$C_{16}H_{13}NO$ (235.29)	Ber. C 81.68	H 5.57	N 5.95
	Gef. C 81.54	H 5.60	N 6.01

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 235 (80, M^+), 234 (30), 218 (100), 206 (48), 204 (36), 130 (28)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.85 - 3.80 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 7.10 - 7.65 (m, 6 H, H aromatisch), 7.75 (s, 1 H, H an C-9), 8.10 - 8.85 (m, 2 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1670, 1610, 1595, 1585, 1470, 1455, 1430, 1310, 1295, 1250, 1225, 1160, 1135, 1100, 1050, 1025, 990, 950, 910, 890, 825, 800, 770, 740, 710

2 - Fufuryliden-1-tetralon (49)

Entsprechend der Vorschrift für **26** wird **49** hergestellt aus: 7.2 g (0.066 mol) Furan-2-aldehyd und 9.6 g (0.066 mol) **22**, 50 ml 4proz. Äthanol. Kalilauge. Man erhält gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 11.0 g (75% d.Th.)

Schmp.: 75 °C (Methanol / Wasser) Lit.²⁶⁾: 75 °C

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (224.26)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 224 (100, M^+), 206 (26), 195 (23), 167 (25), 165 (33), 152 (27), 118 (35), 115 (22), 90 (37),

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 2.85 - 3.50 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 6.45 - 6.75 (d, 2 H, H aromatisch), 7.15 - 7.65 (m, 5 H, H aromatisch), 8.0 - 8.2 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3130 - 2840, 1670, 1610, 1595, 1550, 1480, 1460, 1450, 1430, 1400, 1335, 1320, 1300, 1275, 1255, 1235, 1160, 1135, 1080, 1030, 1015, 955, 925, 910, 980, 795, 760, 740, 710

3.3 DARSTELLUNG DER EPOXIKETONE VOM TYP 50

3.3.1. Allgemeine Darstellung von Epoxiketonen aus α,β -ungesättigten Ketonen mit alkalischer Wasserstoffperoxid-Lösung²⁶⁾

Zu einer Lösung von 0.025 mol des α,β -ungesättigten Ketons in 100 ml Äthanol werden 12 ml 8proz. wäßrige Natronlauge und 12 ml 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 - 10 min auf dem Wasserbad erhitzt und anschließend 16 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch mit einem Überschuß an Wasser versetzt, bis die Lösung milchig-trübe wird. Anschließend wird mehrmals sorgfältig mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden nochmals mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die Ätherphase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der pulvrig kristalline, manchmal auch ölige Rückstand wird, wenn nicht anders angegeben, aus Äthanol / Wasser umkristallisiert. Nach dieser Methode bzw. analog diesem Verfahren werden die Verbindungen **51 - 69** hergestellt.

2'-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (51)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift, nur mit 15proz. Wasserstoffperoxid, wird **51** aus **5.9 g 27** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 4.4 g (75% d.Th.)

Schmp.: 108 °C, Lit.²⁶⁾: 107 °C (Benzol / Petroläther)

$C_{17}H_{14}O_2$ (250.30)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 250 (100, M^+), 233 (20), 231 (23), 131 (31), 116 (31), 115 (93), 91 (23), 90 (43), 89 (44)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.65 - 3.00 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.40 (s, 1 H, H an C-9), 7.15 - 7.70 (m, 8 H, H aromatisch), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2840, 1695, 1600, 1495, 1455, 1400, 1300, 1270, 1225, 1150, 1075, 1025, 1000, 950, 900, 870, 835, 760, 730, 700

2'-(1-Naphthyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (52)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift, nur mit 15proz. Wasserstoffperoxid, wird **52** aus 7.5 g **28** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 6.0 (80% d.Th.)

Schmp.: 119 °C

$C_{21}H_{16}O_2$ (300.36)	Ber. C 83.98	H 5.37
	Gef. C 83.78	H 5.47

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 301 (24), 300 (100, M^+), 283 (35), 282 (24), 281 (30), 272 (31), 253 (34), 229 (21), 141 (22), 140 (51), 139 (68), 128 (26), 127 (28), 115 (41)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.3 - 2.9 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.90 (s, 1 H, H an C-9), 7.2 - 8.4 (m, 11 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1690, 1600, 1450, 1390, 1340, 1300, 1280, 1255, 1225, 1160, 1110, 1050, 990, 945, 900, 875, 800, 770, 750, 725, 705

2'-(p-Tolyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (53)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **53** aus 6.6 g **29** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 4.2 g (70% d.Th.)

Schmp.: 125 °C

$C_{18}H_{16}O_2$ (264.33)	Ber. C 81.79	H 6.10
	Gef. C 81.99	H 6.07

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 264 (9, M^+), 248 (27), 247 (67), 233 (100), 115 (20), 105 (21)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$) δ/ppm = 1.65 - 3.00 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 2.35 (s, 3 H, CH_3), 4.30 (s, 1 H, H an C-9), 7.1 - 7.6 (m, 7 H, H aromatisch), 8.0 - 8.2 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070 - 2840, 1685, 1595, 1500, 1450, 1385, 1300, 1240, 1220, 1150, 1100, 950, 885, 870, 810, 790, 760, 725, 680, 640

2'-(o-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (54)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **54** aus 7.0 g **30** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 4.9 g (70% d.Th.)

Schmp.: 107 °C

$C_{18}H_{16}O_3$ (280.33)	Ber. C 77.13	H 5.75
	Gef. C 77.30	H 5.61

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 280 (84, M^+), 233 (100), 115 (57), 91 (73), 90 (27), 89 (30)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 1.55 - 3.00 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.40 (s, 1 H, H an C-9), 6.8 - 7.5 (m, 7 H, H aromatisch), 8.00 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1685, 1600, 1500, 1430, 1395, 1290, 1240, 1225, 1150, 1145, 1100, 1025, 980, 950, 895, 875, 820, 780, 750, 735, 695

2'-(p-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (55)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **55** aus 7.0 g **31** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 5.3 g (75% d.Th.)

Schmp.: 104 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (280.33)	Ber. C 77.13	H 5.75
	Gef. C 77.03	H 5.84

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 280 (50, M^+), 148 (54), 121 (100)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 1.60 - 3.00 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.40 (s, 1 H, H an C-9), 6.8 - 7.5 (m, 7 H, H aromatisch), 8.00 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2830, 1680, 1600, 1500, 1430, 1390, 1300, 1240, 1215, 1165, 1140, 1100, 1025, 985, 945, 900, 875, 820, 780, 750, 730, 680

2'-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (56)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **56** aus 7.8 g **32** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 6.2 g (80% d.Th.)

Schmp.: 158 °C

$C_{19}H_{18}O_4$ (310.35) Ber. C 73.53 H 5.85
 Gef. C 73.38 H 5.88

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 310 (100, M^+), 283 (40), 178 (46), 165 (44), 151 (76), 115 (56),

1H -NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 1.7 - 3.0 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 3.85 (s, 6 H, OCH₃), 4.30 (s, 1 H, H an C-9), 6.8 - 7.6 (m, 6 H, H aromatisch), 7.95 - 8.15 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070 - 2830, 1680, 1590, 1505, 1460, 1420, 1375, 1330, 1300, 1250, 1230, 1155, 1125, 1010, 960, 920, 860, 800, 750, 720, 700

2'-(o-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (57)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **57** aus 7.1 g **33** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 3.9 (55% d.Th.)

Schmp.: 114 °C

$C_{17}H_{13}ClO_2$ (284.74) Ber. C 71.71 H 4.60
 Gef. C 71.46 H 4.66

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 286 (30), 284 (95, M^+), 249 (25), 233 (100), 231 (30), 221 (30), 131 (40), 116 (35), 115 (90)

1H -NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 1.4 - 3.1 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.45 (s, 1 H, H an C-9), 7.10 - 7.55 (m, 7 H, H aromatisch), 8.15 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070 - 2840, 1680, 1595, 1425, 1390, 1295, 1260, 1210, 1140, 1100, 1040, 940, 890, 865, 755, 725, 675

2'-(m-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (58)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **58** aus 7.1 g **34** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 4.2 g (60% d.Th.)

Schmp.: 98 °C

$C_{17}H_{13}ClO_2$ (284.74) Ber. C 71.71 H 4.60
Gef. C 71.52 H 4.60

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 284 (55, M^+), 131 (30), 116 (35), 115 (100), 103 (20), 90 (25), 89 (65)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.6 - 3.0 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.35 (s, 1 H, H an C-9), 7.15 - 7.55 (m, 7 H, H aromatisch), 8.0 - 8.2 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070 - 2830, 1680, 1590, 1565, 1470, 1425, 1300, 1215, 1150, 1070, 990, 950, 890, 870, 770, 725, 700, 670

2'-(p-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (59)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **59** aus 7.1 g **35** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 6.5 g (90% d.Th.)

Schmp.: 136 °C, Lit.²⁶⁾: 137 °C (Benzol / Petroläther)

$C_{17}H_{13}ClO_2$ (284.74)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2860, 1690, 1600, 1400, 1305, 1240, 1090, 1010, 855, 825, 740, 650

2'-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (60)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **60** aus 8.0 g **36** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 6.8 g (85% d.Th.)

Schmp.: 142 °C

$C_{17}H_{12}Cl_2O_2$ (319.19)	Ber. C 63.97	H 3.79
	Gef. C 63.78	H 3.80

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 320 (68), 319 (23), 318 (100, M⁺), 265 (21), 227 (24), 173 (22), 131 (32), 123 (48), 116 (31), 115 (94), 90 (21), 89 (26)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm : 1.7 - 3.0 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.45 (s, 1 H, H an C-9), 7.2 - 7.6 (m, 6 H, H aromatisch), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2840, 1690, 1600, 1565, 1475, 1455, 1440, 1410, 1380, 1355, 1305, 1290, 1275, 1250, 1225, 1155, 1130, 1110, 1030, 995, 955, 920, 900, 865, 820, 790, 770, 745, 720, 675

2'-(p-Bromphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (61)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **61** aus 7.8 g **37** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 7.0 g (90% d.Th.)

Schmp.: 132 °C

$C_{17}H_{13}BrO_2$ (329.20)	Ber. C 62.03	H 3.98
	Gef. C 61.97	H 4.07

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 331 (16), 330 (67), 329 (16), 328 (67, M⁺), 194 (27), 132 (36), 116 (38), 115 (100), 90 (87),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 1.7 - 3.1 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.40 (s, 1 H, H an C-9), 7.2 - 7.7 (m, 7 H, H aromatisch), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3080 - 2830, 1685, 1600, 1480, 1455, 1450, 1440, 1385, 1300, 1265, 1250, 1220, 1150, 1065, 1050, 1010, 995, 955, 905, 880, 845, 820, 780, 770, 735, 720, 700, 660

2'-(o-Fluorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (62)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **62** aus 6.4 g **38** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 3.3 g (50% d.Th.)

Schmp.: 126 °C

C ₁₇ H ₁₃ FO ₂ (268.29)	Ber. C 76.11	H 4.88
	Gef. C 76.23	H 4.90

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 268 (100, M⁺), 131 (20), 115 (46)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 1.6 - 3.1 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.45 (s, 1 H, H an C-9), 6.9 - 7.7 (m, 7 H, H aromatisch), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3080 - 2840, 1690, 1600, 1585, 1490, 1450, 1400, 1300, 1270, 1230, 1155, 1095, 1045, 1025, 1000, 950, 905, 875, 810, 780, 765, 740, 690

2'-(m-Fluorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (63)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **63** aus 6.3 g **39** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 3.7 g (55% d.Th.)

Schmp.: 85 °C

$C_{17}H_{13}FO_2$ (268.29)	Ber. C 76.11	H 4.88
	Gef. C 76.19	H 4.91

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 268 (100, M^+), 249 (21), 131 (42), 123 (23), 116 (39), 115 (79), 107 (30), 103 (21), 95 (21), 80 (27)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.7 - 3.4 (m, 4 H, H am C-3 und C-4), 4.40 (s, 1 H, H an C-9), 6.9 - 7.7 (m, 7 H, H aromatisch), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2830, 1690, 1600, 1510, 1450, 1440, 1395, 1310, 1270, 1220, 1150, 1110, 1095, 955, 910, 885, 860, 845, 835, 800, 765, 735, 790

2'-(p-Fluorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (64)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **64** aus 6.5 g **40** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 4.7 g (70% d.Th.)

Schmp.: 92 °C

$C_{17}H_{13}FO_2$ (268.29)	Ber. C 76.11	H 4.88
	Gef. C 75.91	H 4.90

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 268 (100, M^+), 131 (31), 116 (33), 115 (77)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.65 - 3.00 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.35 (s, 1 H, H an C-9), 6.9 - 7.7 (m, 7 H, H aromatisch), 8.05 - 8.25 (m, 1 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2830, 1690, 1600, 1590, 1485, 1450, 1400, 1310, 1250, 1225, 1110, 1000, 960, 935, 895, 870, 800, 795, 725, 715, 685

2'-(m-Nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (65)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **65** aus 7.0 g **41** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 5.2 g (70% d.Th.)

Schmp.: 152 °C (Dioxan / Wasser) Lit.²⁶⁾: 152 °C (Benzol)

C₁₇H₁₃NO₄ (295.30)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = 295 (36, M⁺), 131 (22), 116 (37), 115 (100), 89 (37)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 1.7 - 3.1 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.55 (s, 1 H, H an C-9), 7.20 - 8.35 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3120 - 2840, 1690, 1605, 1530, 1485, 1455, 1435, 1400, 1345, 1310, 1285, 1265, 1230, 1160, 1110, 1085, 1000, 960, 935, 900, 865, 840, 830, 820, 785, 770, 740, 710, 695, 670

2'-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (66)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift, nur mit 60proz. Wasserstoffperoxid, wird **66** aus 7.8 g **43** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 4.1 g (50% d.Th.)

Schmp.: 148 °C

C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₄ (329.74)	Ber. C 61.92	H 3.67	N 4.25
	Gef. C 61.80	H 3.83	N 4.18

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = 329 (40, M⁺), 328 (24), 327 (100), 167 (21), 130 (23), 129 (24), 114 (48), 113 (100), 102 (23), 101 (25), 88 (21), 87 (24)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 1.7 - 3.1 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.50 (s, 1 H, H an C-9), 7.20 - 8.25 (m, 7 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2830, 1690, 1600, 1535, 1490 - 1410, 1365, 1310, 1270, 1225, 1150, 1110, 1050, 1000, 960, 925, 880, 845, 835, 820, 780, 735, 720, 665

2'-(2-Pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (67)

Entsprechend der allgemeinen Verschrift wird **67** aus 5.9 g **48** hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 3.5 g (55% d.Th.)

Schmp.: 140 °C

C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ (251.29)	Ber. C 76.48	H 5.21	N 5.58
	Gef. C 76.28	H 5.19	N 5.50

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 251 (32, M⁺), 235 (29), 234 (28), 233 (64), 222 (86), 218 (28), 206 (39), 205 (21), 204 (68), 194 (29), 180 (29), 118 (36), 117 (43), 116 (100), 109 (21), 107 (32), 91 (25), 90 (43)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 1.7 - 3.1 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.55 (s, 1 H, H an C-9), 7.2 - 8.75 (m, 7 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1695, 1610, 1595, 1570, 1480, 1455, 1440, 1420, 1310, 1275, 1250, 1220, 1150, 1105, 1045, 995, 960, 905, 890, 840, 770, 750, 740, 700, 655

2'-(4-Pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (68)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird **68** aus 5.9 g **47**

hergestellt. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.2 g (35% d.Th.)

Schmp.: 128 °C

$C_{16}H_{13}NO_2$ (251.29)	Ber. C 76.48	H 5.21	N 5.58
	Gef. C 76.67	H 5.30	N 5.70

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 251 (91, M^+), 234 (22), 131 (24), 116 (34), 115 (100), 103 (24), 90 (21), 89 (30)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.7 - 3.1 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.40 (s, 1 H, H an C-9), 7.20 - 8.75 (m, 7 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2830, 1685, 1605, 1460 - 1400, 1310, 1255, 1230, 1160, 1110, 1070, 1000, 955, 900, 875, 830, 785, 750, 740, 700

2'-(Cyclohexyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (69)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift, nur mit 20proz. Wasserstoffperoxid, wird **69** aus 6.0 g **26** hergestellt. Man erhält ein helles, dickflüssiges Öl.

Ausbeute: 1.9 g (30% d.Th.)

Sdp.o.1: 143 °C

$C_{17}H_{20}O_2$ (256.35)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 256 (28, M^+), 240 (58), 173 (100), 162 (72), 161 (64), 146 (81), 145 (56), 133 (47), 132 (92), 131 (44), 128 (33), 118 (28), 115 (83), 104 (56), 103 (28), 95 (42), 91 (44), 90 (36), 89 (25)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.1 - 1.9 (m, 11 H, Cyclohexyl), 1.9 - 3.3 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.30 (s, 1 H, H an C-9), 7.15 - 8.2 (m, 4 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2935, 2845, 1700, 1630, 1455, 1305, 1250, 1230, 1215, 1130, 1015, 965, 935, 920, 735, 710

3.3.2. Epoxidierung mit Trifluorperessigsäure⁴³⁾

2'-(p-Cyanophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (70)

Eine Lösung von Trifluorperessigsäure, bereitet durch Zugabe von 16.8 g Trifluoressigsäureanhydrid zu einer gekühlten Lösung von 2.6 g 80proz. Wasserstoffperoxid in 20 ml Methylenchlorid, wird langsam zu einer gekühlten und gut gerührten Lösung von 11.4 g (0.044 mol) **45** in 50 ml Methylenchlorid, die 2 g wasserfreies Natriumcarbonat enthält, getropft. Bei Raumtemperatur wird nach beendeter Zugabe noch 2 h weitergerührt. Anschließend wird das Natriumcarbonat abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der im Kolben verbleibende Rückstand wird aus Aceton / Wasser umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 8.4 g (70% d.Th.)

Schmp.: 153 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (275.31)	Ber. C 78.53	H 4.76	N 5.09
	Gef. C 78.32	H 4.92	N 4.99

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 275 (98, M^+), 258 (29), 218 (22), 205 (39), 131 (35), 116 (44), 115 (100), 103 (21), 90 (20), 89 (26)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 1.7 - 3.1 (m, 4 H, H am C-3 und C-4), 4.45 (s, 1 H, H an C-9), 7.2 - 8.2 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2840, 2220, 1690, 1600, 1505, 1455, 1445, 1420, 1390, 1300, 1250, 1225, 1160, 1135, 1110, 1020, 1000, 950, 905, 870, 860, 835, 785, 770, 750, 735, 690

2'-(p-Nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (71)

Entsprechend der Vorschrift für **70** wird **71** hergestellt aus 12.3 g **42**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 9.0 g (70% d.Th.)

Schmp.: 196 °C (Dioxan / Wasser) Lit.²⁶⁾: 195 °C (Benzol)

$C_{17}H_{13}NO_4$ (295.30)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 295 (75, M^+), 279 (27), 278 (50), 262 (75), 232 (100), 203 (35), 202 (42), 91 (22), 89 (60)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.7 - 3.2 (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.50 (s, 1 H, H an C-9), 7.2 - 8.4 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3120 - 2830, 1690, 1670, 1600, 1515, 1460, 1340, 1300, 1250, 1155, 1140, 1105, 1020, 1010, 1000, 950, 900, 870, 855, 830, 810, 800, 780, 750, 735, 710

2'-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-on (72)

Entsprechend der Vorschrift für **70** wird **72** hergestellt aus 13.7 g **44**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 9.5 g (65% d.Th.)

Schmp.: 180 °C (Aceton / Wasser)

$C_{17}H_{12}ClNO_4$ (329.74)	Ber. C 61.92	H 3.67	N 4.25
	Gef. C 61.72	H 3.75	N 4.30

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 329 (15, M^+), 278 (100), 232 (60), 202 (30), 116 (23), 115 (77), 90 (60), 89 (47)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 1.60 - 3.75$ (m, 4 H, H an C-3 und C-4), 4.65 (s, 1 H, H an C-9), 7.2 - 8.4 (m, 7 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3100 - 2840, 1685, 1600, 1575, 1535, 1460, 1435, 1415, 1400, 1360, 1300, 1275, 1250, 1225, 1200, 1160, 1150, 1140, 1105, 1050, 1000, 960, 935, 920, 900, 860, 835, 785, 770, 735, 690$

3.4. UMLAGERUNG DER EPOXIKETONE VOM TYP 50 IN DIE 1,3-DIKETO- VERBINDUNGEN VOM TYP 21⁵⁶⁾

2-Phenyl-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (73)

Zu 30 ml einer auf 0 °C gekühlten, konzentrierten Schwefelsäure werden 2.5 g (0.01 mol) 51, welches vorher fein zerrieben wird, gegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die dabei entstehende rotbraune Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen und 2 h gerührt. Danach wird die ausgefallene Verbindung **73** abgesaugt und gründlich mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Filtrats gewaschen. Man läßt den Niederschlag über Nacht an der Luft trocknen und kristallisiert das als weißes amorphes Pulver anfallende Rohprodukt aus Methanol / Wasser um. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.0 g (80% d.Th.)

Schmp.: 87 °C, Lit.⁵⁶⁾: 87 °C (Benzol / Petroläther)
C₁₇H₁₄O₂ (250.30)

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 250 (25, M⁺), 222 (29), 132 (22), 131 (100), 118 (23), 115 (21), 103 (31), 91 (37), 90 (36), 89 (25)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 2.65 - 3.60 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 5.60 (s, 1 H, H an C-2), 7.65 - 8.05 (m, 9 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1720, 1685, 1625, 1600, 1590, 1560, 1500, 1450, 1405, 1360, 1350, 1330, 1300, 1250, 1220, 1180, 1150, 1090, 990, 885, 760, 750, 735, 700

2-(p-Tolyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion
(74)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **74** hergestellt aus 2.64 g (0.01 mol) **53**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.0 g (75% d.Th.)

Schmp.: 103 °C (Methanol / Wasser)

C₁₈H₁₆O₂ (264.33) Ber. C 81.79 H 6.10
 Gef. C 81.58 H 6.01

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = 264 (100, M⁺), 236 (34), 219 (22), 178 (28), 132 (79), 131 (88), 120 (28), 118 (28), 115 (21), 106 (59), 105 (82), 104 (39), 103 (42), 91 (27)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 2.3 (s, 3 H, CH₃), 2.6 - 3.3 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 6.10 (s, 1 H, H an C-2), 7.0 - 7.9 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1715, 1670, 1605, 1580, 1545, 1500, 1440, 1380, 1320, 1300, 1275, 1200, 1150, 1105, 980, 930, 885, 840, 805, 790, 775, 750, 725, 650

2-(p-Methoxyphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-
1,3-dion (75)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **75** hergestellt aus 2.8 g (0.01 mol) **55**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.1 g (75% d.Th.)

Schmp.: 130 °C (Äthanol / Wasser)

C₁₈H₁₆O₃ (280.33) Ber. C 77.13 H 5.75
 Gef. C 77.04 H 5.83

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = 280 (50, M⁺), 148 (23), 121 (100)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 2.65 - 3.25 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 5.90 (s, 1 H, H an C-2), 6.9 - 8.0 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1725, 1685, 1615, 1600, 1585, 1515, 1460, 1430, 1405, 1350, 1305, 1285, 1255, 1230, 1210, 1180, 1170, 1090, 1030, 990, 950, 910, 890, 840, 820, 800, 780, 765, 730

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (76)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **76** hergestellt aus 3.1 g (0.01 mol) **56**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.3 g (75% d.Th.)

Schmp.: 148 °C (Äthanol / Wasser)

C ₁₉ H ₁₈ O ₄ (210.35)	Ber. C 73.53	H 5.85
	Gef. C 73.42	H 5.85

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 310 (57, M⁺), 178 (71), 151 (100), 131 (46)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 2.6 - 3.3 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 3.9 (s, 6 H, OCH₃), 6.05 (s, 1 H, H an C-2), 6.8 - 8.0 (m, 7 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1725, 1690, 1640, 1610, 1595, 1575, 1520, 1500, 1470, 1450, 1410, 1365, 1325, 1310, 1260, 1245, 1220, 1170, 1140, 1090, 1030, 950, 850, 820, 785, 770, 755, 670

2-(o-Chlorphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (77)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **77** hergestellt aus 2.84 g (0.01 mol) **57**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 0.9 g (30% d.Th.)

Schmp.: 118 °C (Methanol / Wasser)

C₁₇H₁₃ClO₂ (284.74) Ber. C 71.71 H 4.60
 Gef. C 71.53 H 4.62

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = 284 (17, M⁺), 249 (100), 221 (59), 178 (26), 132 (22), 131 (92). 103 (32), 89 (38)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 2.7 - 3.3 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 6.30 (s, 1 H, H an C-2), 7.20 - 8.25 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1720, 1670, 1600, 1550, 1460, 1440, 1370, 1325, 1170, 1060, 1000, 880, 840, 750

2-(m-Chlorphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (78)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **78** hergestellt aus 2.84 g (0.01 mol) **58**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.1 g (75% d.Th.)

Schmp.: 133 °C (Äthanol / Wasser)

C₁₇H₁₃ClO₂ (284.74) Ber. C 71.71 H 4.60
 Gef. C 71.59 H 4.61

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = 284 (12, M⁺), 132 (21), 131 (100), 103 (25)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 2.7 - 3.9$ (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 5.85 (s, 1 H, H an C-2), 7.2 - 8.2 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3080 - 2830, 1720, 1680, 1600, 1575, 1480, 1450, 1435, 1400, 1355, 1285, 1235, 1215, 1175, 1155, 1130, 1100, 1085, 1000, 995, 965, 925, 910, 890, 810, 790, 770, 725, 705, 690, 660$

2-(p-Chlorphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (79)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **79** hergestellt aus 2.84 g (0.01 mol) **59**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.2 g (80% d.Th.)

Schmp.: 138 °C (Äthanol / Wasser)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ (284.78)	Ber. C 71.71	H 4.60
	Gef. C 71.74	H 4.61

Spektren: siehe theoretischer Teil

2-(2,3-Dichlorphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (80)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **80** hergestellt aus 3.2 g (0.01 mol) **60**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.5 g (80% d.Th.)

Schmp.: 175 °C (Äthanol / Wasser)

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (319.19)	Ber. C 63.97	H 3.79
	Gef. C 63.69	H 3.79

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 318 (14, M^+), 132 (24), 131 (100)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 2.8 - 3.9 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 5.80 (s, 1 H, an C-2), 7.15 - 8.15 (m, 7 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3070 - 2830, 1715, 1685, 1595, 1570, 1475, 1450, 1405, 1335, 1315, 1280, 1240, 1215, 1175, 1150, 1130, 1100, 1055, 1035, 995, 950, 925, 880, 865, 805, 790, 765, 725, 700, 670, 640

2-(p-Bromphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (81)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **81** hergestellt aus 3.3 g (0.01 mol) **61**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.6 g (80% d.Th.)

Schmp.: 230 °C (Äthanol / Wasser)

C ₁₇ H ₁₃ BrO ₂ (329.20)	Ber. C 62.03	H 3.98
	Gef. C 61.83	H 3.99

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 330 (20), 328 (20, M⁺), 132 (35), 131 (100), 103 (23), 89 (46)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 2.70 - 3.85 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 5.70 (s, 1 H, H an C-2), 7.1 - 8.1 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3080 - 2830, 1720, 1675, 1600, 1490, 1450, 1410, 1400, 1350, 1330, 1305, 1285, 1240, 1215, 1160, 1100, 1075, 1015, 990, 915, 845, 820, 790, 760, 730

2-(m-Nitrophenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (82)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **82** hergestellt aus 3.0 g (0.01 mol) **65**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 1.7 g (55% d.Th.)

Schmp.: 177 °C (Dioxan / Wasser)

$C_{17}H_{13}NO_4$ (295.30)	Ber. C 69.15	H 4.44	N 4.74
	Gef. C 68.88	H 4.34	N 4.90

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 295 (23, M^+), 232 (30), 220 (21), 178 (25), 132 (27), 131 (100), 105 (23), 104 (36), 103 (50), 89 (32)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.7 - 3.6 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 6.70 (s, 1 H, H an C-2), 7.3 - 8.3 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3120 - 2860, 1725, 1675, 1595, 1525, 1480, 1495, 1440, 1400, 1345, 1315, 1285, 1230, 1215, 1160, 1120, 1095, 1085, 1000, 950, 930, 910, 830, 815, 790, 730, 695, 685

2-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (83)

Entsprechend der Vorschrift für 73 wird **83** hergestellt aus 3.3 g (0.01 mol) **66**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.0 g (60% d.Th.)

Schmp.: 170 °C (Äthanol / Wasser)

$C_{17}H_{12}ClNO_4$ (329.74)	Ber. C 61.92	H 3.67	N 4.25
	Gef. C 61.70	H 3.70	N 4.30

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 331 (25), 329 (72, M^+), 278 (47), 262 (27), 232 (49), 202 (24), 132 (24), 131 (25), 116 (42), 115 (100), 104 (21), 103 (25), 90 (32), 89 (32)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.7 - 4.0 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 6.00 (s, 1 H, H an C-2), 7.3 - 8.2 (m, 7 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3120 - 2830, 1715, 1670, 1610, 1590, 1570, 1530, 1480, 1445, 1345, 1280, 1240, 1220, 1210, 1175, 1160, 1150, 1130, 1095, 1055, 995, 965, 950, 940, 890, 870, 820, 800, 760, 750, 710

2-(o-Fluorphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (84)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **84** hergestellt aus 2.7 g (0.01 mol) **62**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 1.8 g (65% d.Th.)

Schmp.: 96 °C (Methanol / Wasser)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ (268.29)	Ber. C 76.11	H 4.88
	Gef. C 75.88	H 4.96

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 268 (61, M^+), 240 (51), 136 (22), 132 (30), 131 (100), 109 (24), 108 (25), 103 (26)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 2.7 - 3.9 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 6.00 (s, 1 H, H an C-2), 7.1 - 8.1 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3070 - 2940, 1725, 1680, 1615, 1600, 1585, 1490, 1445, 1435, 1400, 1355, 1295, 1280, 1245, 1230, 1220, 1185, 1145, 1095, 1050, 1035, 990, 950, 920, 870, 840, 830, 795, 785, 760, 730, 680

2-(m-Fluorphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (85)

Entsprechend der Vorschrift für **73** wird **85** hergestellt aus 2.7 g (0.01 mol) **63**. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 1.9 g (70% d.Th.)

Schmp.: 102 °C (Methanol / Wasser)

$C_{17}H_{13}FO_2$ (268.29) Ber. C 76.11 H 4.88
 Gef. C 76.01 H 4.97

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 268 (73, M^+), 240 (55), 196 (25), 132 (23), 131 (100)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.75 - 3.85 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 5.70 (s, 1 H, H an C-2), 7.0 - 8.2 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2860, 1715, 1675, 1600, 1595, 1510, 1490, 1445, 1395, 1355, 1295, 1235, 1205, 1160, 1145, 1100, 1055, 1005, 1000, 950, 850, 760, 725, 690

2-(p-Fluorphenyl)-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dion (86)

Entsprechend der Vorschrift für 73 wird 86 hergestellt aus 2.7 g (0.01 mol) 64. Man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 2.0 g (75% d.Th.)

Schmp.: 119 °C (Methanol / Wasser)

$C_{17}H_{13}FO_2$ (268.29) Ber. C 76.11 H 4.88
 Gef. C 75.92 H 4.88

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 268 (40, M^+), 240 (31), 133 (21), 132 (31), 131 (100), 109 (30), 108 (34), 103 (28)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.7 - 4.0 (m, 4 H, H an C-4 und C-5), 5.70 (s, 1 H, H an C-2), 6.9 - 8.1 (m, 8 H, H aromatisch)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1715, 1680, 1600, 1515, 1490, 1450, 1400, 1350, 1305, 1290, 1240, 1215, 1180, 1100, 1060, 1020, 1000, 920, 830, 810, 760, 680

3.5. UMSETZUNG VON VERBINDUNG 70 MIT TiCl_4 ⁶⁷⁾

Zu einer Lösung von 1.4 g (0.005 mol) **70** in 20 ml Benzol wird unter Kühlung 1 ml TiCl_4 langsam zugetropft. Dann wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird noch mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeengt und der im Kolben verbleibende Rückstand aus Äthanol / Wasser umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle der Verbindung **87**.

2-[α -Chlor-(p-cyanobenzyl)]-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-on

Ausbeute: 0.8 g (50% d.Th.)

Schmp.: 162 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (311.77)	Ber. C 69.34	H 4.52	N 4.49
	Gef. C 69.14	H 4.54	N 4.44

MS-Spektrum: siehe Verbindung **70**

^1H -NMR- und IR-Spektrum: siehe theoretischer Teil

3.6. UMSETZUNG VON VERBINDUNG 70 MIT BBr_3 ⁶⁸⁾

Zu einer Lösung von 1.4 g (0.005 mol) **70** in 20 ml Methylenchlorid werden bei -80°C 2 ml BBr_3 zugetropft und unter ständigem Rühren langsam auf Zimmertemperatur erwärmt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid am Büchi abgezogen. Das Rohprodukt, ein gelbliches Öl, das beim Anreiben mit n-Pentan kristallisiert, wird aus Äthanol / Wasser umkristallisiert. Man erhält **88** in weißen Kristallen.

2-[α -Brom(p-cyanobenzyl)]-2-brom-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-on

Ausbeute: 1.5 g (70% d.Th.)

Schmp.: 171°C

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}$ (419.13)	Ber. C 51.58	H 3.34	N 3.13
	Gef. C 51.77	H 3.32	N 3.21

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 419 (< 1, M^+), 261 (41), 260 (100), 115 (32), 90 (36), 89 (22)

$^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektrum: siehe theoretischer Teil

3.7. DARSTELLUNG VON 2-(p-CHLORPHENYL)-1-METHOXY-3H-4,5-DIHYDROBENZOCYCLOHEPTEN-3-ON (90)⁵⁹⁾

5.7 g (0.02 mol) **79** werden in 150 ml trockenem Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden 7 g Kaliumcarbonat gegeben und das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur 1 h gerührt. Anschließend werden 2.8 g (0.02 mol) Methyljodid über den Zeitraum von 15 min zugetropft. Danach wird ca. 3 h auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert das Kaliumcarbonat ab und engt das Filtrat ein. Nach Entfernen des Acetons bleibt im Kolben ein grünliches, dickflüssiges Öl zurück, welches durch Anreiben mit Petroläther (40 - 60 °C) spontan auskristallisiert. Das Rohprodukt wird aus Äthanol / Wasser umkristallisiert. Man erhält **90** in weißen Kristallen.

Ausbeute: 2.4 g (40% d.Th.)

Schmp.: 131 °C

C ₁₈ H ₁₅ ClO ₂ (298.77)	Ber. C 72.36	H 5.06
	Gef. C 72.17	H 5.10

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 298 (51, M⁺), 271 (20), 256 (22), 241 (24), 240 (26), 239 (57), 205 (43), 204 (62), 203 (51), 192 (23), 190 (33), 148 (100), 146 (64), 115 (48), 102 (24), 90 (21)

¹H-NMR- und IR-Spektrum: siehe theoretischer Teil

3.8. DARSTELLUNG VON 4-BROM-2-(p-CHLORPHENYL)-1-METHOXY-3H-4,5-DIHYDROBENZOCYCLOHEPTEN-3-ON (91)⁶¹⁾

4.5 g (0.015 mol) **90** werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben und bis zur vollständigen Lösung am Rückfluß erhitzt. Unter ständiger Durchspülung der Apparatur mit Stickstoff werden langsam 2.4 g (0.015 mol) Brom, gelöst in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff, in die Reaktionslösung getropft. Nach Beendigung der Zugabe wird nochmals kräftig mit Stickstoff durchspült. Der Tetrachlorkohlenstoff wird im Vakuum abgezogen. Man erhält ein gelbliches Öl, welches nach Zugabe von wenig Methanol (ca. 2 ml) kristallin wird. Das Rohprodukt wird aus Methanol / Wasser umkristallisiert. Man erhält **91** in weißen Kristallen.

Ausbeute: 1.7 g (30% d.Th.)

Schmp.: 105 °C

$C_{18}H_{14}BrClO_2$ (377.67)	Ber. C 57.25	H 3.73
	Gef. C 57.48	H 3.80

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 378 (20), 376 (20, M⁺), 297 (28), 267 (28), 265 (77), 239 (26), 238 (29), 237 (58), 227 (22), 225 (25), 219 (22), 218 (46), 203 (40), 202 (100), 191 (28), 189 (48), 146 (35), 131 (21)

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2840, 1660, 1610, 1590, 1570, 1490, 1425, 1400, 1360, 1320, 1305, 1260, 1230, 1195, 1130, 1080, 1050, 1020, 990, 955, 945, 900, 885, 865, 820, 810, 785, 765, 720, 700, 685

3.9. DARSTELLUNG VON 2-(p-CHLORPHENYL)-3-METHOXY-1H-BENZO
[4,5]-CYCLOHEPTEN-1-ON (92) ⁶²⁾

1.5 g (0.004 mol) **91** werden in 20 ml absolutem Äther gelöst. Anschließend werden bei Raumtemperatur und unter Stickstoffatmosphäre 620 mg (0.005 mol) Diazabicyclononen (DBN) zuge tropft. Unter ständiger Durchspülung mit Stickstoff wird weitere 3 h gerührt. Danach wird der Äther mit schwachem Vakuum abgezogen, und das zurückbleibende gelbliche Öl wird mit wenigen Tropfen n-Pentan zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt wird aus Methanol / Wasser umkristallisiert. Man erhält **92** in weißen Kristallen.

Ausbeute: 0.7 g (60% d.Th.)

Schmp.: 159 °C

$C_{18}H_{13}ClO_2$ (296.75)	Ber. C 72.86	H 4.41
	Gef. C 72.81	H 4.43

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 296 (4, M^+), 268 (61), 218 (100), 189 (29)

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080 - 2840, 1655, 1625, 1585, 1545, 1490, 1445, 1415, 1395, 1315, 1280, 1260, 1225, 1135, 1105, 1075, 1015, 1000, 940, 895, 835, 820, 810, 790, 775, 745, 710

3.10. DARSTELLUNG VON 2-(p-CHLORPHENYL)-3-HYDROXY-1H-BENZO
[4,5]-CYCLOHEPTEN-1-ON (93)

0.6 g (0.002 mol) **92** werden mit 20 ml ätherischer Salzsäure ca. 20 min am Rückfluß gekocht. Anschließend wird nach Abkühlen der Reaktionslösung mit 10proz. wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die ätherische Phase wird abgetrennt und über Calciumchlorid getrocknet. Das nach Abziehen des Äthers zurückbleibende Öl wird mit wenigen Tropfen Methanol zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt wird aus Aceton / Wasser umkristallisiert. Man erhält **93** in gelblichen Kristallen.

Ausbeute: 0.4 g (70% d.Th.)

Schmp.: 135 °C

$C_{17}H_{11}ClO_2$ (282.73)	Ber. C 72.22	H 3.92
	Gef. C 72.02	H 3.89

MS-Spektrum: m/e (% Int.) = 282 (46, M^+), 281 (21), 256 (29), 254 (100), 219 (50), 218 (28), 191 (50), 189 (57), 152 (42), 109 (24), 89 (30)

1H -NMR- und IR-Spektrum: siehe theoretischer Teil

4. TIEREXPERIMENTELLER TEIL

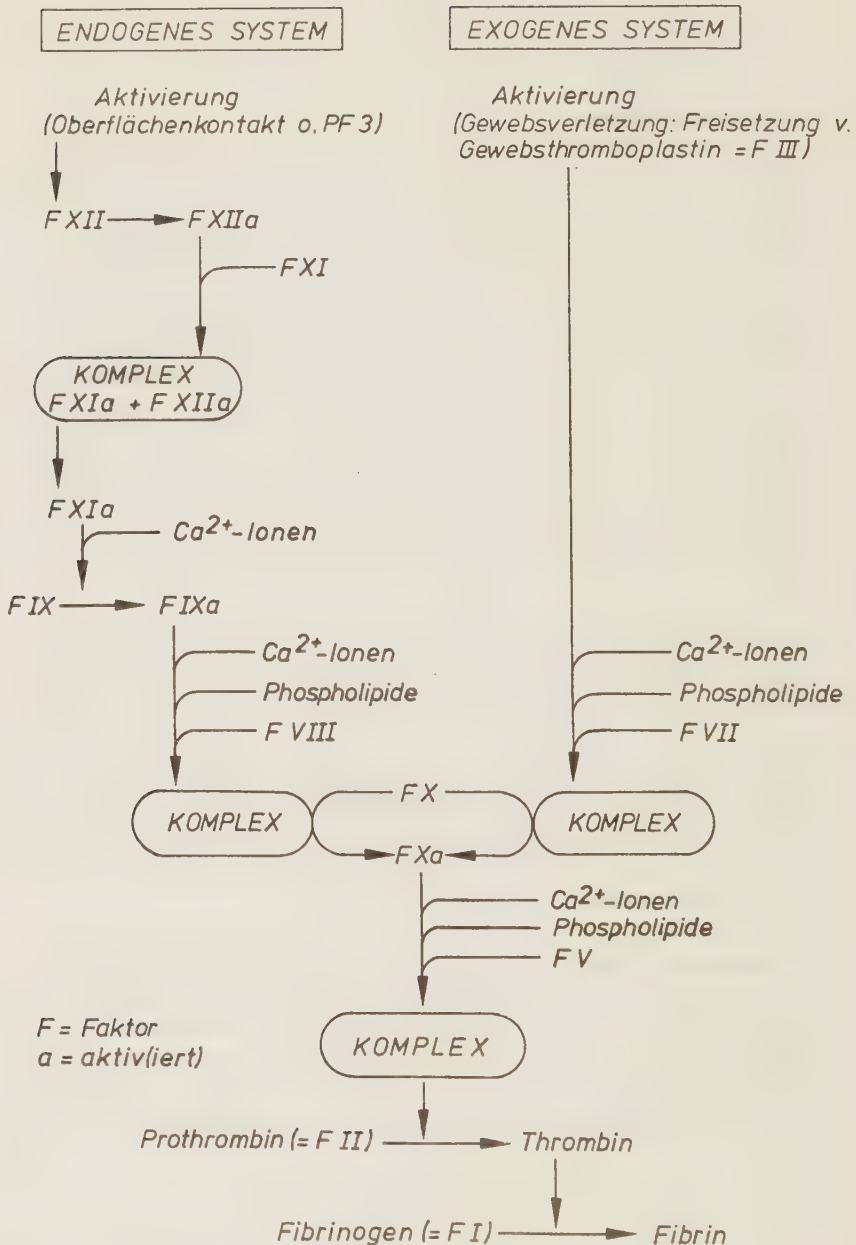
4.1. ALLGEMEINES

Die seit Jahrzehnten andauernden Untersuchungen über die physiologischen Vorgänge bei der Blutgerinnung haben bis zum heutigen Tage keine endgültige Klärung der zugrundeliegenden Mechanismen gebracht. Zwar bestehen Vorstellungen über den physiologischen Ablauf der Blutgerinnung bzw. über den Aufbau der Faktoren, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind, doch ist es bis jetzt noch nicht gelungen, das Kaskadenmodell von DAVIE und RATNOFF⁶⁹⁾, die Vorstellungen von MacFARLANE⁷⁰⁾ und das Modell von SEEGER⁷¹⁾ in einem einheitlichen Modell zusammenzufassen. Die wichtigsten Reaktionsabläufe der Gerinnung erfolgen jedoch nach heutiger Kenntnis als Umsetzungen an Komplexen, die von den beteiligten Gerinnungsfaktoren gebildet werden⁷²⁾.

Das folgende, stark vereinfachte *Schema 5*⁷³⁾ soll einen Eindruck hiervon vermitteln, dient aber im wesentlichen nur zur Erläuterung der wichtigsten Vorgänge bei der Blutgerinnung.

Die Gerinnselbildung stellt bekanntermaßen die Endstufe des Blutungsvorganges dar. Zu dieser Gerinnselbildung kommt es, wenn Fibrinogen in Fibrin umgewandelt wird. Thrombin, welches wiederum aus dem Faktor II (= Prothrombin) entsteht, ermöglicht diese Umwandlung.

Die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin hingegen kann nur unter Einwirkung eines Komplexes ablaufen, der aus dem aktiven Faktor X (= F-Xa), Ca^{2+} -Ionen, Faktor V und Phospholipiden gebildet wird. Der Komplex kann aber nur gebildet werden, wenn es zur Aktivierung des Faktors X kommt. Die Aktivierung dieses Faktors kann über zwei Wege erfolgen: (a) exogen und (b) endogen.



Schema 5: Ablauf der Blutgerinnung im plasmatischen System⁷³⁾

(a) Aus durch Verletzung zerstörten Gewebszellen werden gerinnungsfördernde Substanzen (Gewebsthromboplastin = F III) freigesetzt. Unter normalen Bedingungen befinden sich diese Substanzen nicht im Blut und so geschieht es, daß das in das Gewebe einströmende Blut die Reaktion von Gewebs- und Plasmafaktoren ermöglicht. Dadurch bildet Faktor VII, ein Plasmafaktor, mit Gewebsthromboplastin und den im Blut vorhandenen Ca^{2+} -Ionen einen Komplex, an dem die Aktivierung des Faktors X abläuft.

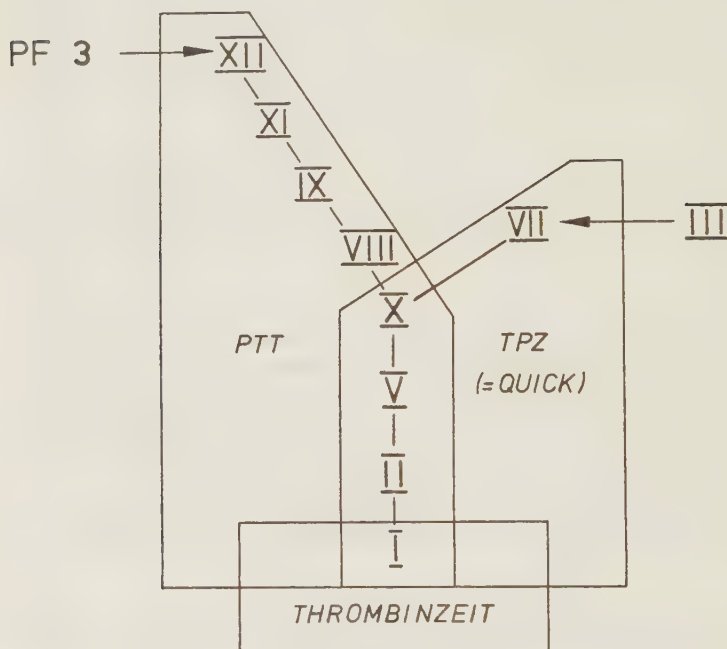
(b) Bei der Aktivierung des Faktors X über den endogenen Gerinnungsablauf sind nur Plasmafaktoren und Ca^{2+} -Ionen und Phospholipide beteiligt, jedoch keine Gewebefaktoren.

Ausgelöst wird die Reaktion, die zur Aktivierung des Faktors X führt, durch die Aktivierung des sogenannten HAGEMAN-Faktors (= Faktor XII). Die Aktivierung des Faktors XII wird durch Kontakt mit Subendothel-Schichten der Gefäßwand des äußerlich unverletzten Gefäßes bewirkt. Auch der Plättchenfaktor 3 (= PF 3), der aus den Blutplättchen stammt, kann die Aktivierung des Faktors XII herbeiführen. In vitro kommt es zur Aktivierung durch den Kontakt z.B. mit Glasoberflächen, Kaolin, Asbest u.a.m..

Die Folgereaktion im endogenen System stellt die Aktivierung des Faktors XI dar. Dieser wiederum bewirkt im Zusammenspiel mit Ca^{2+} -Ionen die Aktivierung des Faktors IX. Durch gemeinsamen Einfluß des aktiven Faktors IX (= F-IXa), Phospholipiden, Faktor V und Ca^{2+} -Ionen entsteht der den Faktor X aktivierende Komplex des endogenen Systems.

Wie Schema 6⁷⁴⁾ zeigt, münden exogenes und endogenes System ab Faktor X in eine einheitliche Reaktionsfolge. Anhand dieses stark vereinfachten Schemas läßt sich auch übersichtlich verdeutlichen, welche Faktoren bei den labormäßigen Untersuchungen

(Thromboplastinzeit, TPZ = Einphasengerinnungszeit nach QUICK, partielle Thromboplastinzeit = PTT und Thrombinzeit) erfaßt werden.



Schema 6: Verknüpfung der Gerinnungsfaktoren und deren Kontrollmöglichkeiten im Labor

Der Gerinnungsfaktor VII weist eine sehr kurze plasmatische Halbwertszeit auf (ca. 5 h), so daß sich zur Kontrolle der Gerinnungsfähigkeit des Blutes kurze Zeit nach der Applikation der QUICK-Test gut eignet. Zur tierexperimentellen Prüfung der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Substanzen wurde dieser Test herangezogen.

4.2. TESTUNG

4.2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 150 - 200 g schwere männliche Albino-Ratten vom Typ SPRAGUE-DAWLEY verwendet. Die Tiere erhielten ALTROMIN-Standarddiät für Ratten und Mäuse sowie Wasser ad lib.

4.2.2. Applikation der Substanzen

Die zu testenden Substanzen wurden im Achatmörser fein zerrieben, bevor von ihnen eine Suspension hergestellt wurde, die nach weitgehender Homogenisierung mittels Ultraschall den Tieren appliziert wurde. Als Vehikel wurde eine 1proz. Methylcelluloselösung verwendet, der als Lösungsvermittler 1% Tween 80[®] zugesetzt wurde. Auf eine intraperitoneale Applikation wurde verzichtet, da eine unterschiedliche Resorption bei der i.p. Gabe von Suspensionen nicht ausgeschlossen werden kann⁷⁵⁾. Den Tieren wurde 1 ml Suspension oral mit Hilfe einer Schlund-sonde appliziert, wobei die Tiere durch Entzug der ALTROMIN-Standarddiät 12 h vorher nüchtern gestellt wurden. Von jeder Suspension wurden einmalig je 1 ml an 3 Ratten gegeben.

4.2.3. Blutentnahme und Plasmagewinnung

In eine Spritze mit Maßeinteilung (Ablesegenauigkeit 1/20 ml) wurden 0.1 ml einer Mischung aus gleichen Teilen 0.1 M Natriumcitratlösung und physiologischer Kochsalzlösung aufgezogen. Mit der so vorbereiteten Spritze wurde dem jeweiligen Tier dann mittels Herzpunktion ad 0.5 ml Blut entnommen. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden Blut und Citrat-Kochsalzlösung sorgfältig unter Vermeidung von Schaumbildung durch mehrmaliges Hin- und Herkippen der Spritze miteinander vermischt. Durch die Technik der Herzpunktion konnte ein und

demselben Tier bis zu dreimal am Tag und an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen Blut entnommen werden. Die Blutentnahme erfolgte in bestimmten, vorher festgelegten Zeitabständen nach Applikation der Substanzen.

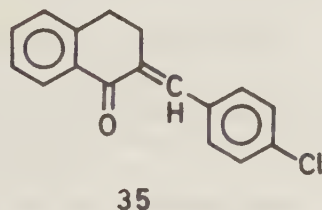
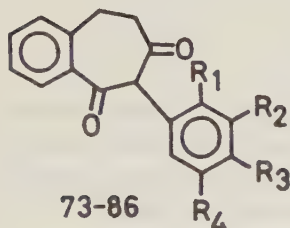
Das entcalcifizierte Blut wurde in Plastikzentrifugengläser überführt und anschließend in einer EPPENDORF-Tischzentrifuge 2 min lang bei 15 000 U/min zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipettiert und zur Messung verwendet.

4.2.4 QUICK-Wertbestimmung (= TPZ-Bestimmung)

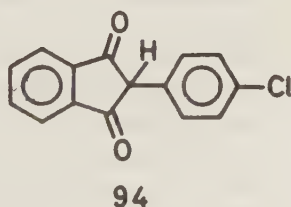
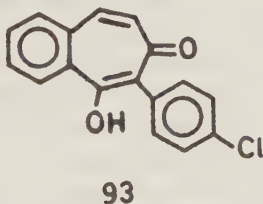
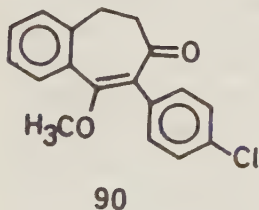
Da sich herausstellte, daß die einzelnen Ratten im unbehandelten Zustand unterschiedliche QUICK-Werte aufwiesen (bis zu 4 s Unterschied, abhängig vom jeweils gelieferten Tiermaterial), wurde für jede in dem Test verwendete Ratte ihre "individuelle" QUICK-Zeit bestimmt (= Ausgangswert). Zur Kontrolle wurden mehrere Ratten in unbehandeltem Zustand an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen zweimal pro Tag punktiert und ihr QUICK-Wert bestimmt. Der "individuelle" QUICK-Wert blieb dabei konstant.

Für die TPZ-Bestimmung wurde das Koagulometer CU 500 der Fa. BIODYNAMICS verwendet. Als Reagenz wurde Calcium-Thromboplastin der Fa. BEHRING-Werke AG benutzt, dessen nach Vorschrift hergestellte Lösung bei 37 °C inkubiert wurde.

Die Küvette des Koagulometers wurde mit 0.2 ml der auf 37 °C vorgewärmten Calcium-Thromboplastinlösung beschickt und in den Strahlengang des Gerätes gebracht. Nach Nullstellung des elektromechanischen Zählwerkes wurden 0.1 ml des ebenfalls auf 37 °C vorgewärmten Plasmas zu der Calcium-Thromboplastinlösung in der Küvette gegeben, wodurch das Zählwerk automatisch gestartet wurde. Die vom Zählwerk angezeigte Zeit (Genauigkeit 0.1 s) wurde notiert und die Messung wiederholt.

4.3. TESTUNG DER SUBSTANZEN 73 - 86, 35, 90 und 93, 94

R^1, R^2, R^3, R^4 siehe *Tabelle 5*

4.3.1. Testung von 73 - 76 und 82

Dem Phenindon® (5a) strukturell am ähnlichsten ist die Verbindung **73** ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$). Während Verbindung **5a** aber stark gerinnungshemmend wirkt⁴⁾, konnte dies bei Verbindung **73** nicht beobachtet werden. Die gleichen Erfahrungen wurden mit den Substanzen **73 - 76** und **82** gemacht.

Den Ratten wurden jeweils 75 mg (ca. 430 mg/kg^{*}) pro Ratte oral appliziert und die QUICK-Werte jeweils 8, 24 und 48 h nach Gabe der Substanzen ermittelt. Die ermittelten Werte

* Die Umrechnung erfolgte auf der Basis eines mittleren Rattengewichtes von 175 g

wiesen keine Erhöhung gegenüber den Ausgangswerten auf.

4.3.2. Testung von 77 - 81 und 83 - 86

Eine gegenüber der Norm verlängerte TPZ bedeutet eine Verminderung der mit diesem Test erfaßten Gerinnungsfaktoren (siehe *Schema 6*). Verdünnt man Normalplasma, so wird die TPZ des verdünnten Plasmas gegenüber der des Normalplasmas verlängert.

Die Plasmakonzentration der Gerinnungsfaktoren läßt sich in % der Norm angeben, wenn man sich von einem Normalplasma eine Verdünnungsreihe herstellt, die dazugehörigen QUICK-Werte bestimmt, aus beiden eine Bezugskurve erstellt und die TPZ des fraglichen Plasmas auf diese Kurve bezieht. Trägt man auf der Abszisse eines Koordinatensystems die QUICK-Werte der einzelnen Verdünnungen auf, auf der Ordinate die Reziprokwerte der dazugehörigen Prozentwerte (Normalplasma = 100 %), so erhält man als Bezugskurve eine Gerade, mit deren Hilfe sich über die ermittelten QUICK-Werte der untersuchten Plasmen die zugehörigen Plasmakonzentrationen in Prozent der Norm leicht angeben lassen. In dieser Form wird im allgemeinen der Gerinnungsstatus eines unter Antikoagulantienbehandlung stehenden Patienten bei Überprüfung mittels der TPZ angegeben.

Mit Hilfe des Plasmas von 6 unbehandelten Ratten wurde eine derartige Bezugskurve erstellt (siehe *Tabelle 9* und *Abbildung 20*). Die zu den einzelnen TPZ-Werten der *Abbildungen 21 - 27* gehörenden Prozentwerte der Norm wurden über diese Bezugskurve ermittelt und gegen die Zeit aufgetragen (siehe *Abbildung 21a - 27a*). Man erhält so ein Bild der "Prothrombinkomplexaktivität" im Plasma der mit **77 - 81** und **83 - 86** behandelten Tiere in Abhängigkeit von der Zeit nach der Applikation der Substanzen.

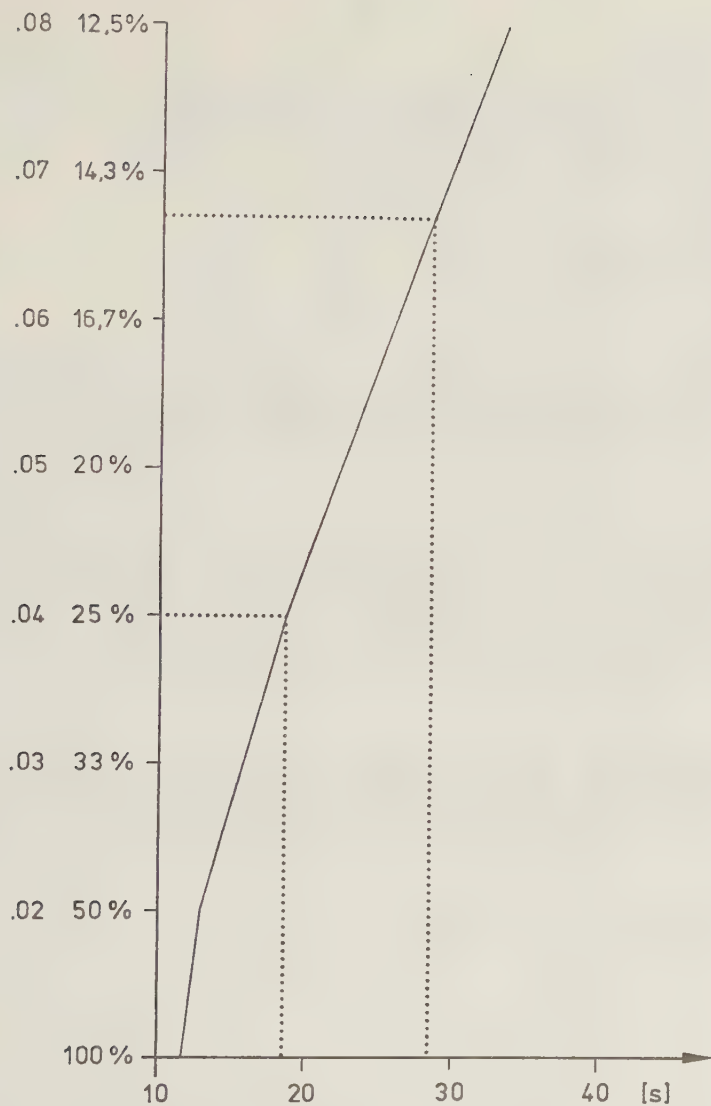


Abbildung 20: Bezugskurve zur Ermittlung der Prothrombinkomplex-Aktivität in Prozent der Norm

	100 %	50 %	25 %	12.5 %
Ratte 1	12.1	13.5	19.0	33.0
Ratte 2	11.7	13.1	18.9	34.9
Ratte 3	11.5	12.5	18.2	33.4
Ratte 4	11.7	12.8	18.6	33.3
Ratte 5	12.4	13.0	18.7	31.5
Ratte 6	11.3	12.6	18.0	31.5
Mittel	11.78	12.91	18.56	33.16

Tabelle 9: Verdünnungsreihe von Normalplasmen mit zugehörigen QUICK-Werten. Zahlenangabe in s

Der für eine Thromboseprophylaxe beim Menschen angestrebte Bereich liegt bei ca. 15 bis 25 % der Norm. Dieser Bereich ist in *Abbildung 20* durch die gestrichelte Linie angedeutet. Die in diesen Bereich hineinragenden Teile der in *Abbildung 21a - 27a* dargestellten Kurven sind schraffiert dargestellt.

Die Substanzen **77** und **78** wurden oral in einer Dosis von 75 mg (430 mg/kg) pro Ratte gegeben. Die so behandelten Ratten zeigten nur eine geringe Erhöhung der QUICK-Werte (siehe *Tabelle 10* und *11*).

Ausgangswert	8 h	Diff.	24 h	Diff.	48 h	Diff.
11.9	11.3	- 0.6	16.0	4.1	13.6	1.5
12.0	13.2	1.2	15.1	3.1	9.4	- 2.6
11.0	11.8	0.8	13.6	2.6	9.0	- 2.0

Tabelle 10: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 75 mg **77**

Ausgangswert	8 h	Diff.	24 h	Diff.	48 h	Diff.
9.7	10.6	0.9	9.3	- 0.4	12.6	2.9
10.3	10.5	0.2	9.9	- 0.4	12.5	2.2
11.7	10.3	- 1.3	11.3	- 0.4	13.3	1.6

Tabelle 11: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 75 mg **78**

Substanz **77** erreicht nach diesen Tabellen ihre , wenn auch geringe Maximalwirkung nach bzw. bei 24 h. Dagegen tritt eine geringe Erhöhung der QUICK-Werte bei den mit Substanz **78** behandelten Ratten erst nach 48 h auf. Nach dieser Zeit ist keinerlei Anstieg der QUICK-Werte mehr zu verzeichnen.

Die orale Gabe von 60 mg (340 mg/kg) der Substanz **79** pro Ratte führte bei den so behandelten Tieren zu einer deutlichen Erhöhung der QUICK-Werte, wie aus der Kurve in *Abbildung 21* gut ersichtlich ist. Die Kurve in *Abbildung 21a* zeigt, daß der "therapeutische Bereich" nach ca. 29 h erreicht wird.

Der Maximalwert, der außerhalb des gewünschten "therapeutischen Bereichs" liegt, wird nach 48 h erreicht. Der 43 h nach Applikation von Substanz **79** verlassene "therapeutische Bereich" wird 10 h später wieder durchschritten, und ca. 72 h nach der Applikation sind wieder relativ normale QUICK-Werte zu verzeichnen.

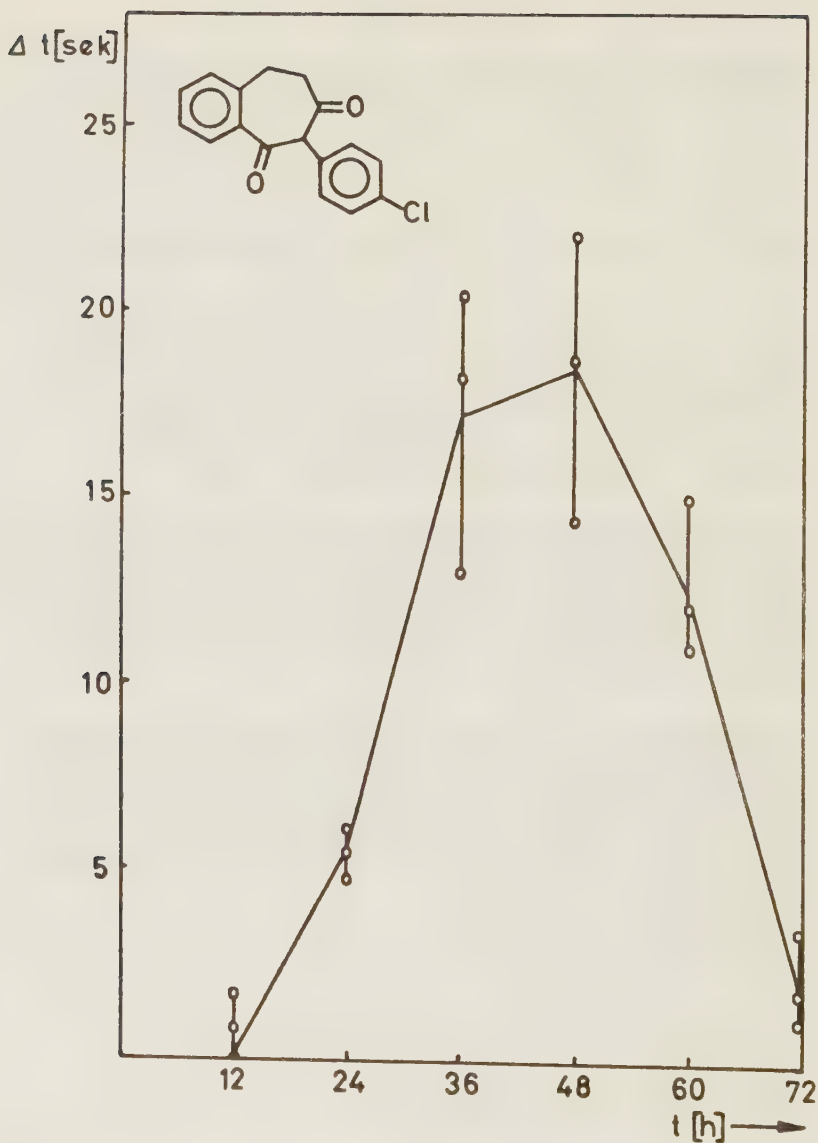


Abbildung 21: QUICK-Zeiten (in s) noch oraler Gabe von 60 mg 79

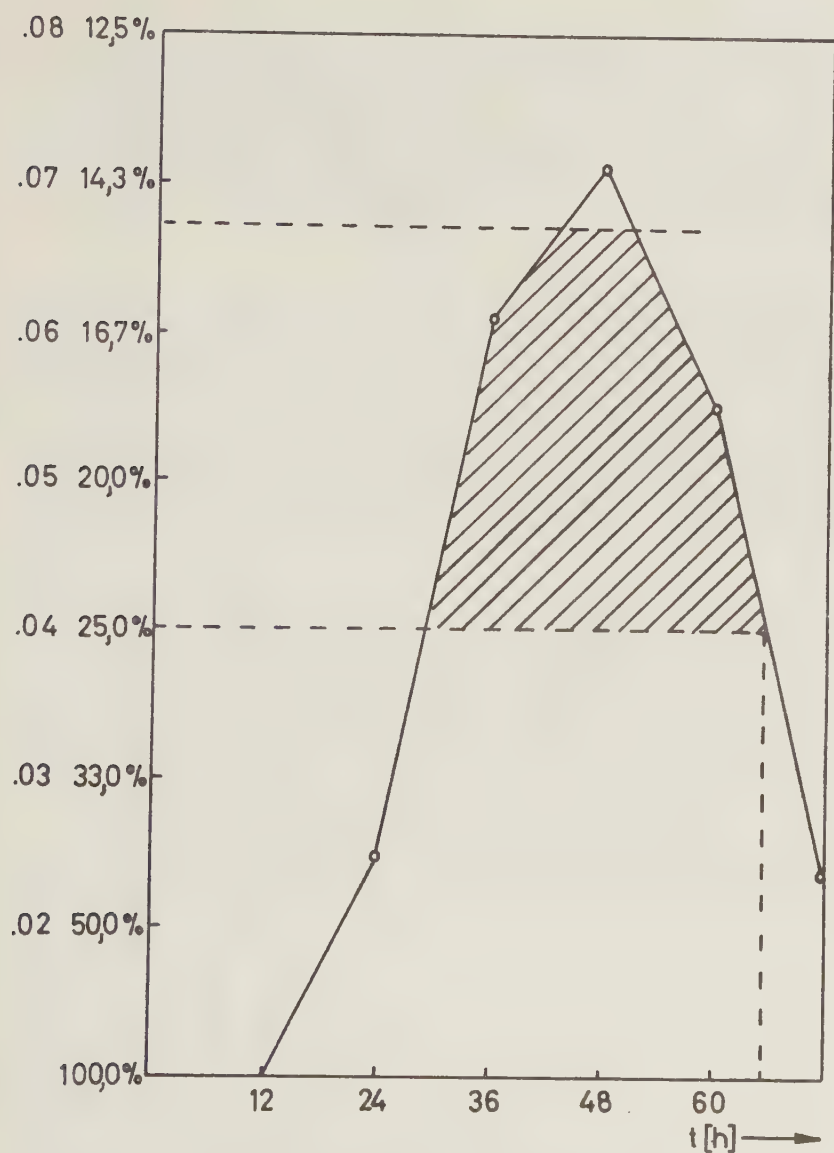


Abbildung 21a: Prothrombinkomplex-Aktivität von 79

Betrachtet man dagegen Substanz **80**, so stellt man anhand der Kurven in *Abbildung 22 und 22a* fest, daß bei der gleichen Dosierung von 60 mg (340 mg/kg) pro Ratte ein weitaus geringerer Anstieg der "Prothrombinkomplex-Aktivität" als bei Verbindung **79** festzustellen ist. Ferner wird der Maximalwert nicht nach 48 h, sondern erst nach 72 h erreicht.

Auffällig ist bei dieser Substanz, daß der nach 22 h erreichte "therapeutische Bereich" erst 88 h nach Applikation wieder verlassen wird. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen von Substanz **77** und **78** und **79**, so stellt man fest, daß in bezug auf die Substanzen **77** und **78** eine Steigerung, in bezug auf Substanz **79** eine Verminderung der Wirkung zu verzeichnen ist. Offensichtlich ruft das Substitutionsmuster der Substanz **80** aber eine langanhaltende Wirkung hervor.

Substanz **81** zeigt eine rasche und starke Erhöhung der QUICK-Werte, wie aus der Kurve in *Abbildung 23* ersichtlich ist. Der Anstieg und das Erreichen des "therapeutischen Bereichs" erfolgt 12 h früher (siehe *Abbildung 23a*) als dies bei Substanz **79** der Fall ist. Dafür ist der Maximalwert, der auch 48 h nach der Applikation registriert wird, nicht so hoch wie der der Substanz **79**. Es konnten zur graphischen Darstellung nach dem 12 h-Wert nur noch 2 Ratten berücksichtigt werden, da eine Ratte bei der Blutentnahme des 24 h-Wertes an inneren Blutungen starb.

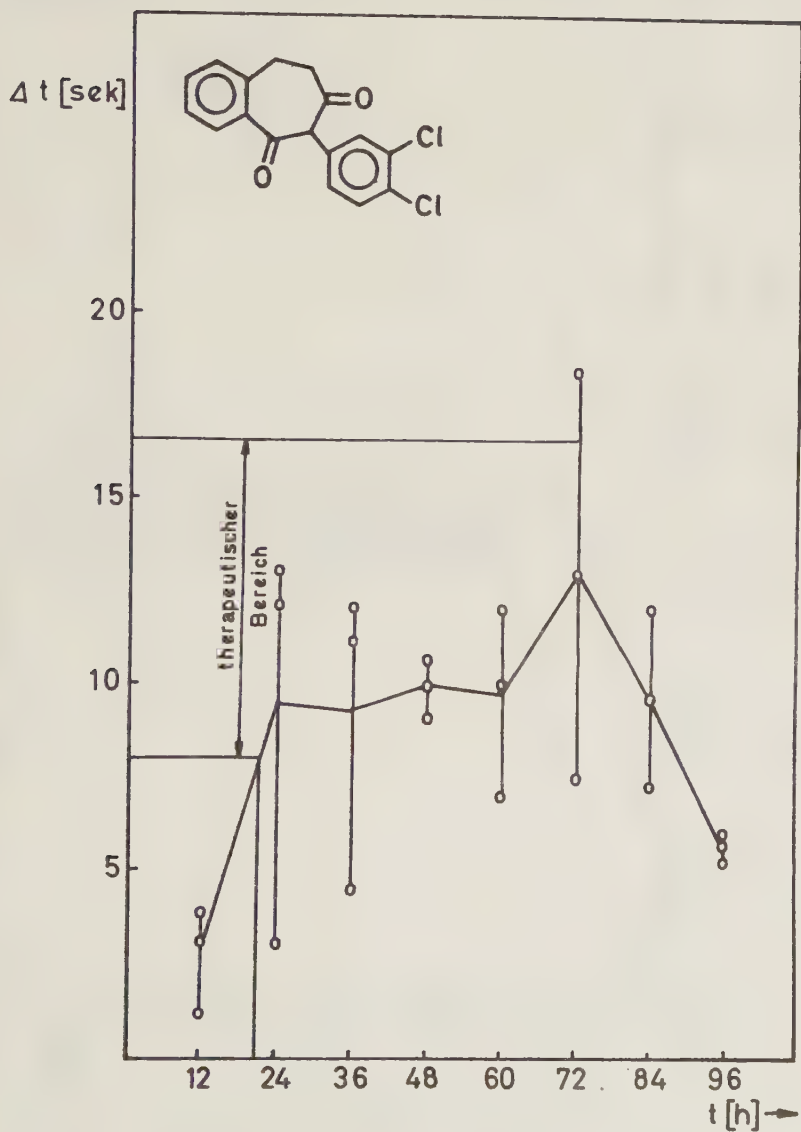


Abbildung 22: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 60 mg 80

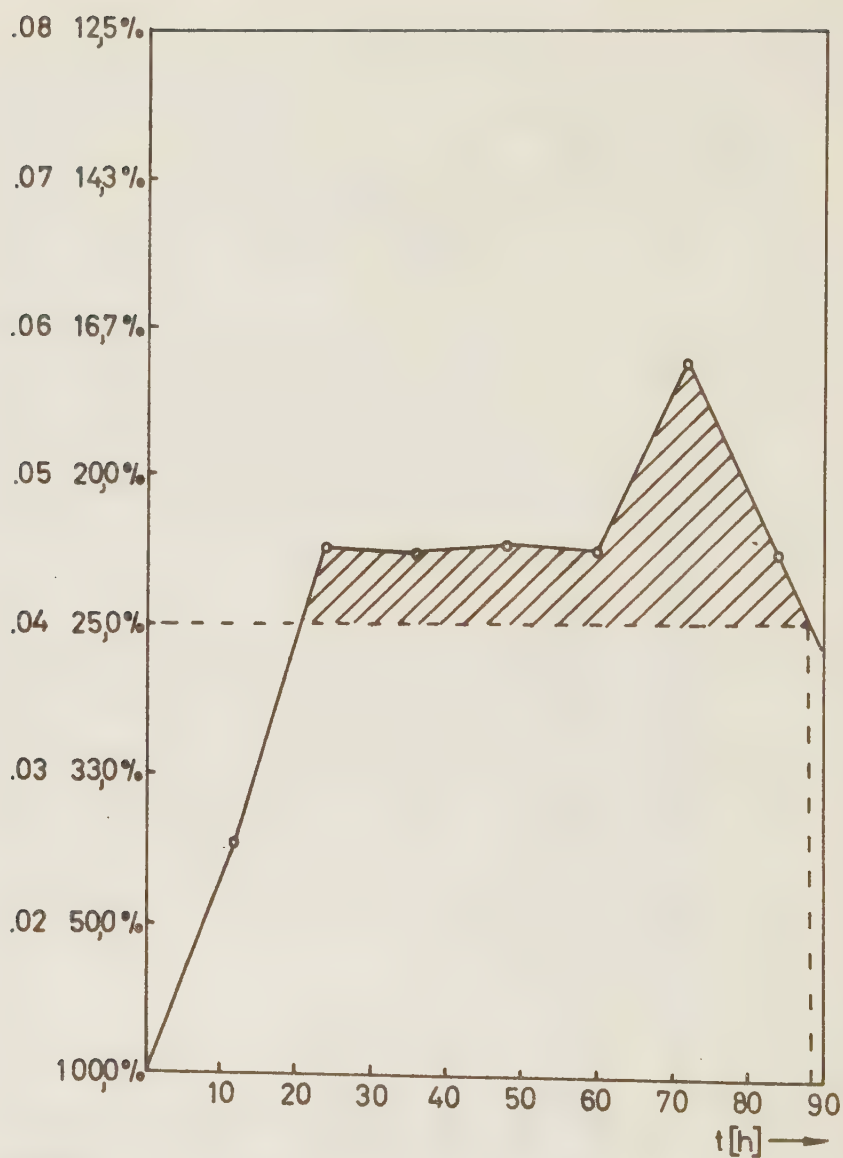


Abbildung 22a: Prothrombinkomplex-Aktivität von 80

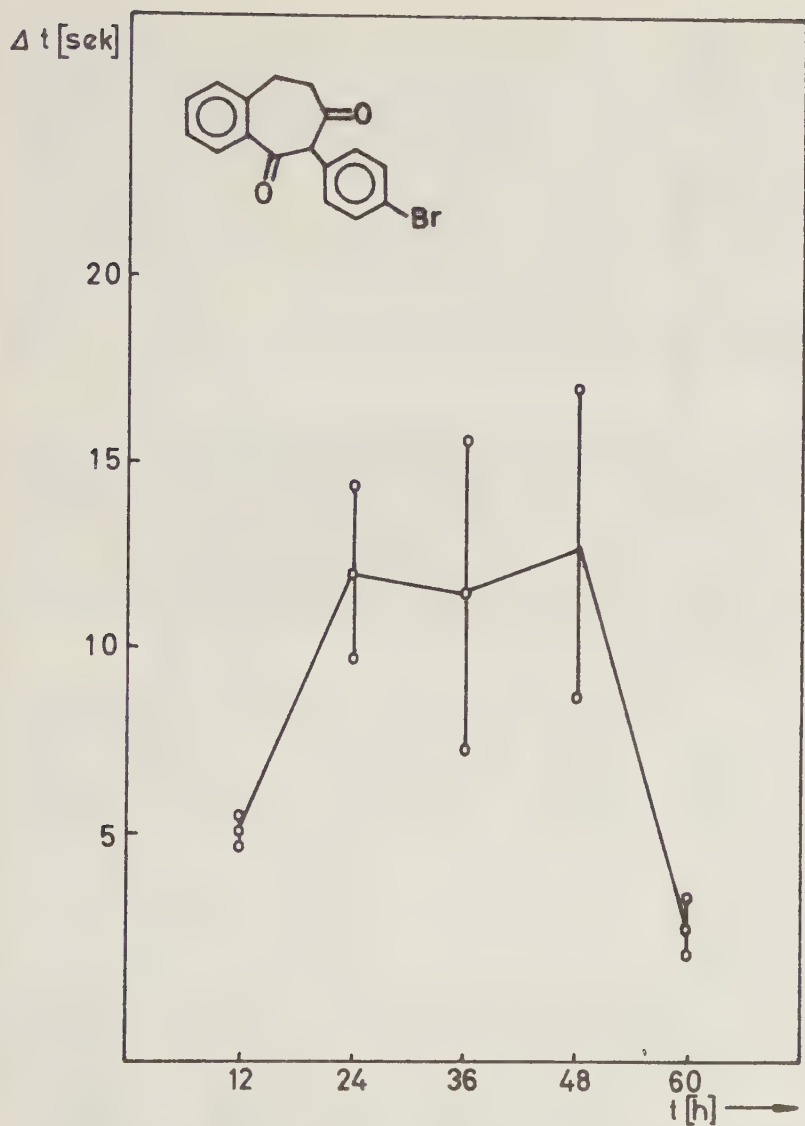


Abbildung 23: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 60 mg **81**

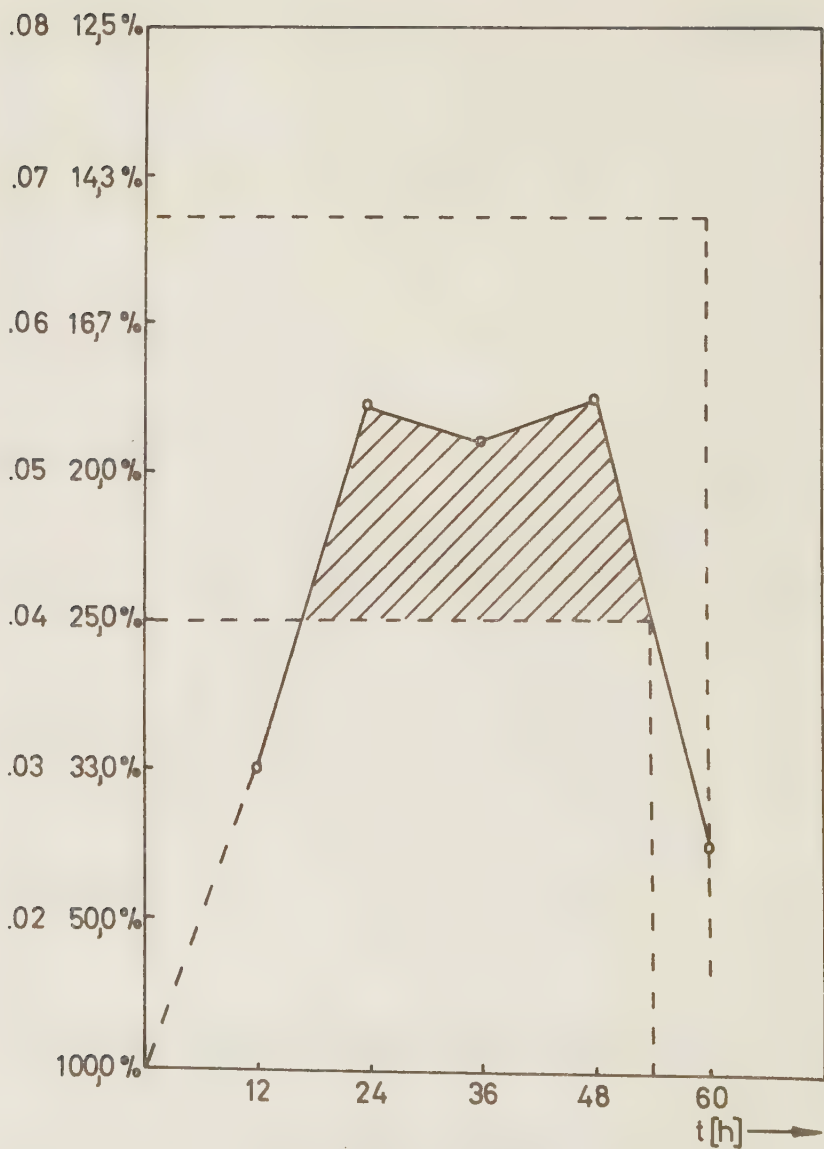


Abbildung 23a: Prothrombinkomplex-Aktivität von 81

Substanz **83** zeigt in einer Dosierung von 60 mg (340 mg/kg) pro Ratte den schnellsten und höchsten Anstieg der QUICK-Werte aller in der vorliegenden Arbeit synthetisierten und getesteten Substanzen. Wie die Kurven in *Abbildung 24 und 24a* verdeutlichen, wirkt diese Substanz stark auf das Blutgerinnungssystem der mit ihr behandelten Tiere. Der "therapeutische Bereich" wird nach kurzer Zeit (ca. 9 h) schon wieder in Richtung Prothrombinkomplex-Aktivität "Null" verlassen. Erst ca. 44 h nach Applikation erreicht die Prothrombinkomplex-Aktivität wieder den gewünschten Bereich.

Es war daher nötig, die offensichtlich zu hoch dosierte Substanz niedriger zu dosieren. Es wurden gleichzeitig ein Rattenkollektiv mit 30 mg (170 mg/kg) und ein anderes mit 10 mg (60 mg/kg) pro Ratte behandelt. Wie die *Tabellen 12 und 13* zeigen, ergaben sich überraschenderweise bei diesen Dosierungen keine Wirkungen auf die Blutgerinnung der Ratten.

Ausgangswert	12 h	Diff.	24 h	Diff.	36 h	Diff.	48 h	Diff.
12.5	12.2	0.3	12.5	0	11.8	- 0.7	12.2	- 0.3
12.0	11.7	- 0.3	11.7	- 0.3	11.8	- 0.2	11.5	- 0.5
12.0	11.5	- 0.5	11.2	- 0.8	11.3	- 0.7	11.7	- 0.3

Tabelle 12: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 30 mg **83**

Ausgangswert	12 h	Diff.	24 h	Diff.	36 h	Diff.	48 h	Diff.
12.2	11.7	- 0.5	11.9	- 0.3	12.4	0.2	11.9	- 0.3
11.9	11.7	- 0.2	11.6	- 0.3	11.8	- 0.1	11.8	- 0.1
11.9	11.7	- 0.2	12.3	0.4	12.5	0.6	12.3	0.4

Tabelle 13: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 10 mg **83**

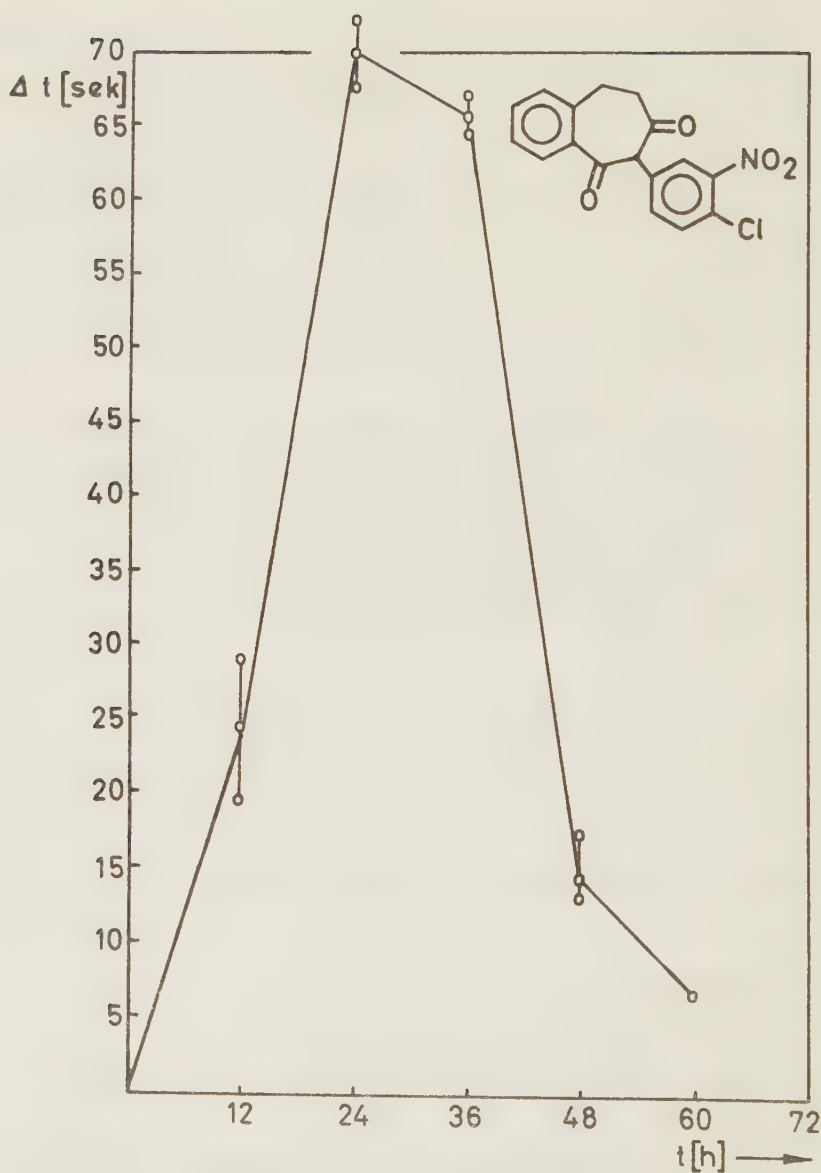


Abbildung 24: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 60 mg **83**

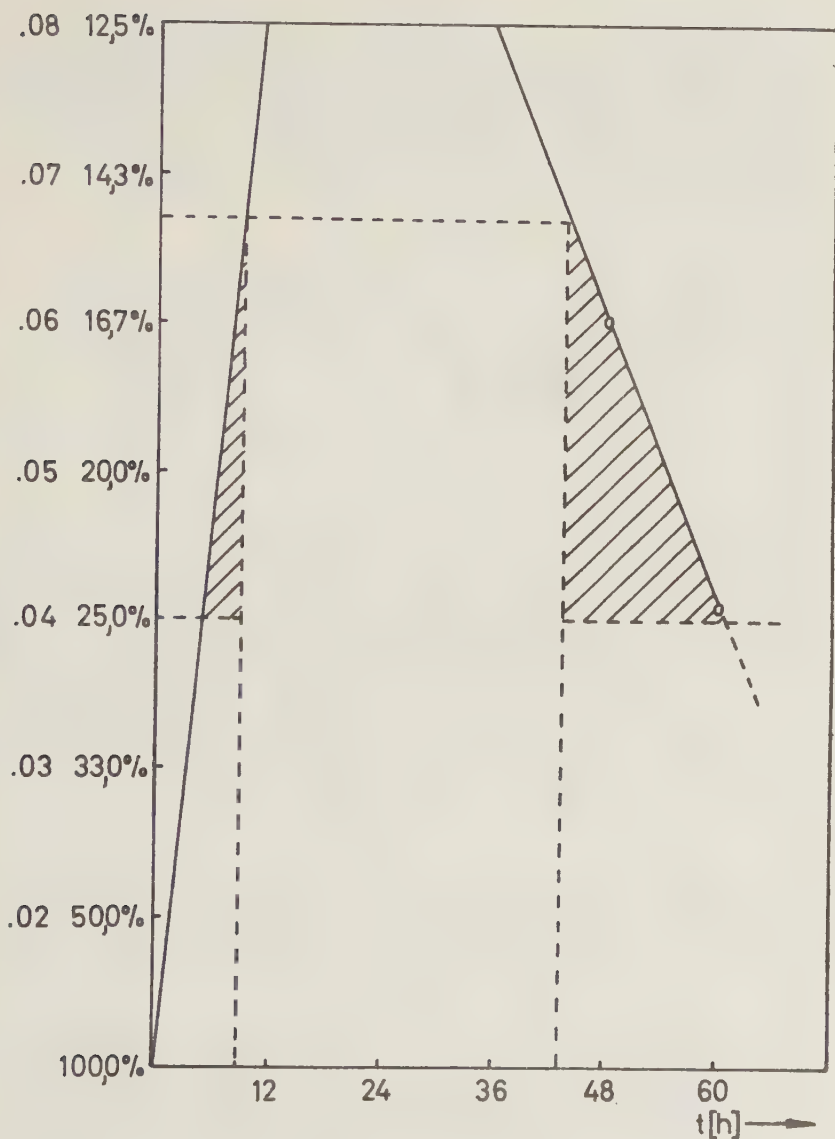
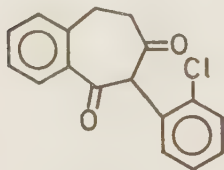
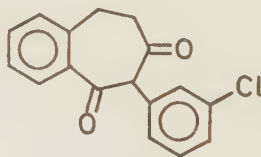


Abbildung 24a: Prothrombinkomplex-Aktivität von 83

Die Substanzen **84** und **85**, die ebenfalls in einer Dosierung von 60 mg (340 mg/kg) jeweils 3 Ratten appliziert wurden, zeigten eine geringe, schwach signifikante Wirkung auf das Blutgerinnungssystem der mit ihnen behandelten Tiere. In ihrem Verhalten sind sie mit den Substanzen **77** und **78** zu vergleichen.

**77****78**

Ähnlich wie bei Substanz **77** tritt bei Substanz **84** eine Erhöhung der QUICK-Werte relativ rasch ein und der Maximalwert wird 24 h nach der Applikation erreicht. Zu diesem Zeitpunkt ist bei Substanz **85** nur eine geringfügige Erhöhung der QUICK-Werte zu verzeichnen (siehe *Abbildung 25 und 26*). Der Maximalwert für Substanz **85** wird nach 48 h erreicht, zu einer Zeit, da die Wirkung von Substanz **84** schon im Abklingen ist. Der "therapeutische Bereich" wird bei beiden Substanzen nicht erreicht, wie die Kurven in *Abbildung 25a und 26a* zeigen.

Die Analogie im pharmakokinetischen Verhalten der Substanzen **77** und **78** zu den Substanzen **84** und **85** könnte, mit aller Vorsicht, durch die gleichen Substitutionsmuster des am C-2 substituierten Phenylrings erklärt werden.

Diese Hypothese wird auch durch das Verhalten der Substanz **86** gestützt. Diese am Phenylring p-fluorsubstituierte Substanz zeigt bei einer Dosierung von 60 mg (340 mg/kg) pro Ratte den stärksten Einfluß der fluorsubstituierten Substanzen auf das

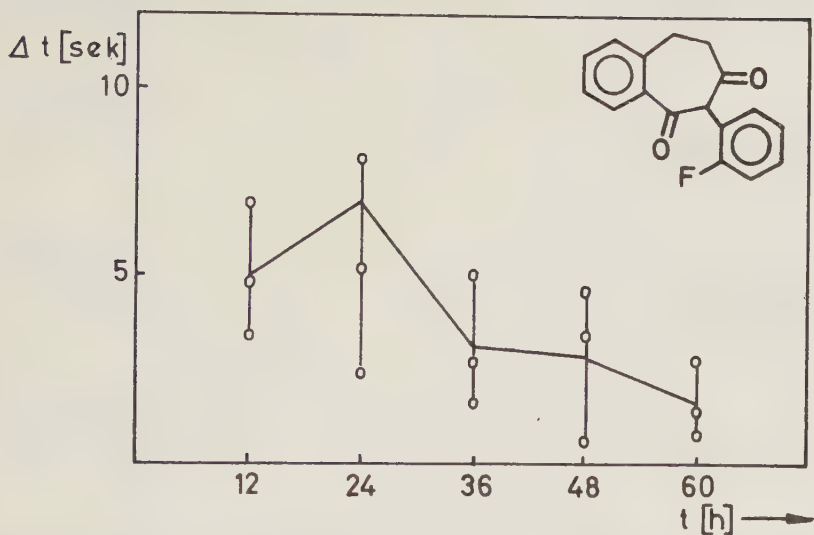


Abbildung 25: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 60 mg **84**

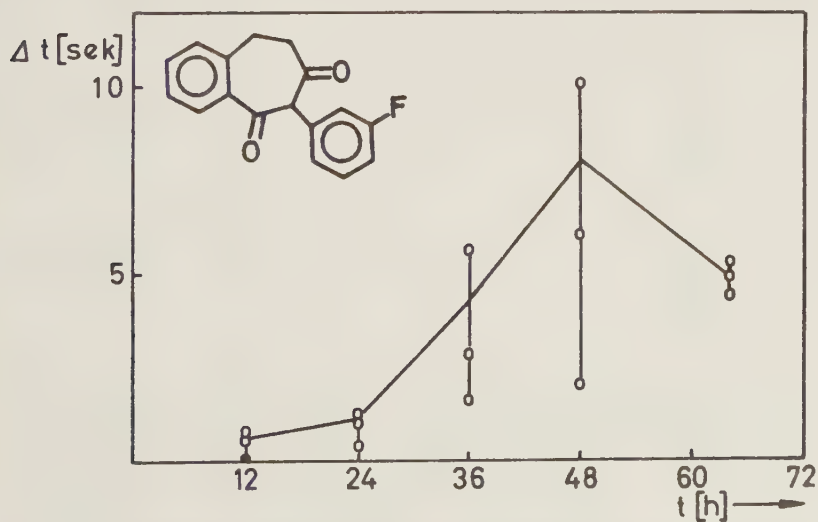


Abbildung 26: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 60 mg **85**

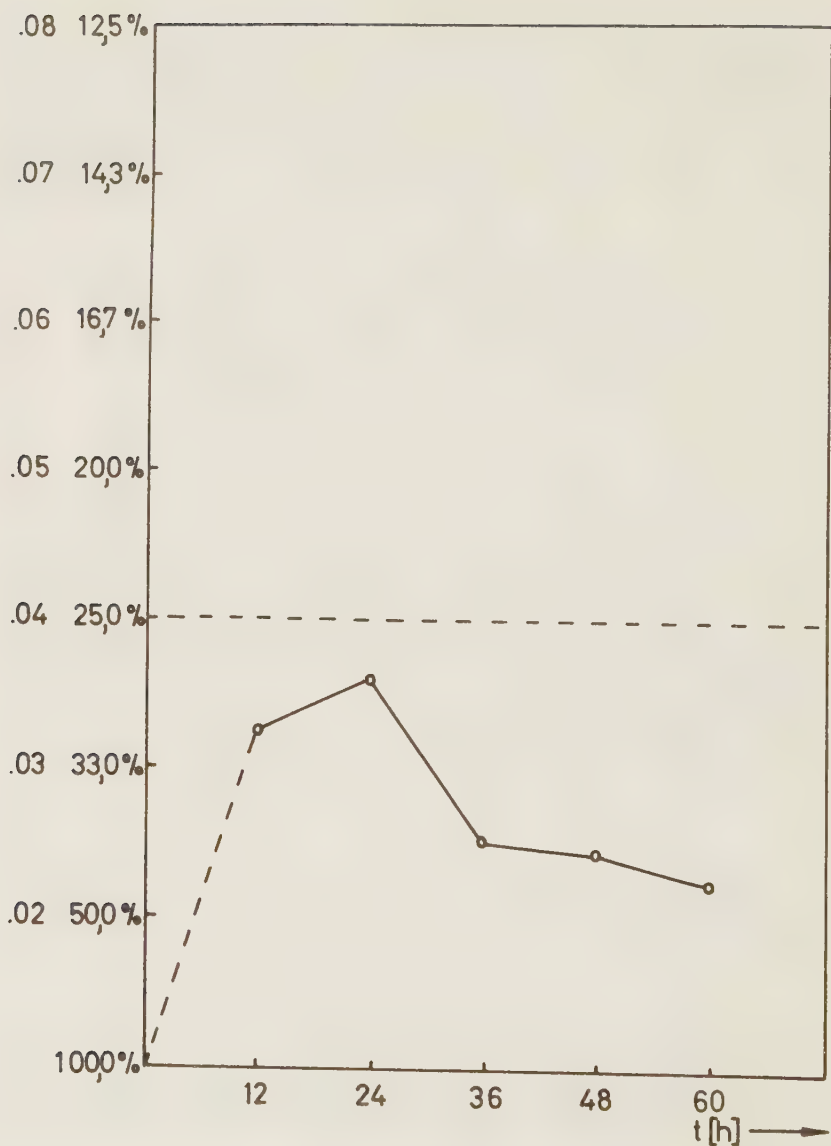


Abbildung 25a: Prothrombinkomplex-Aktivität von 84

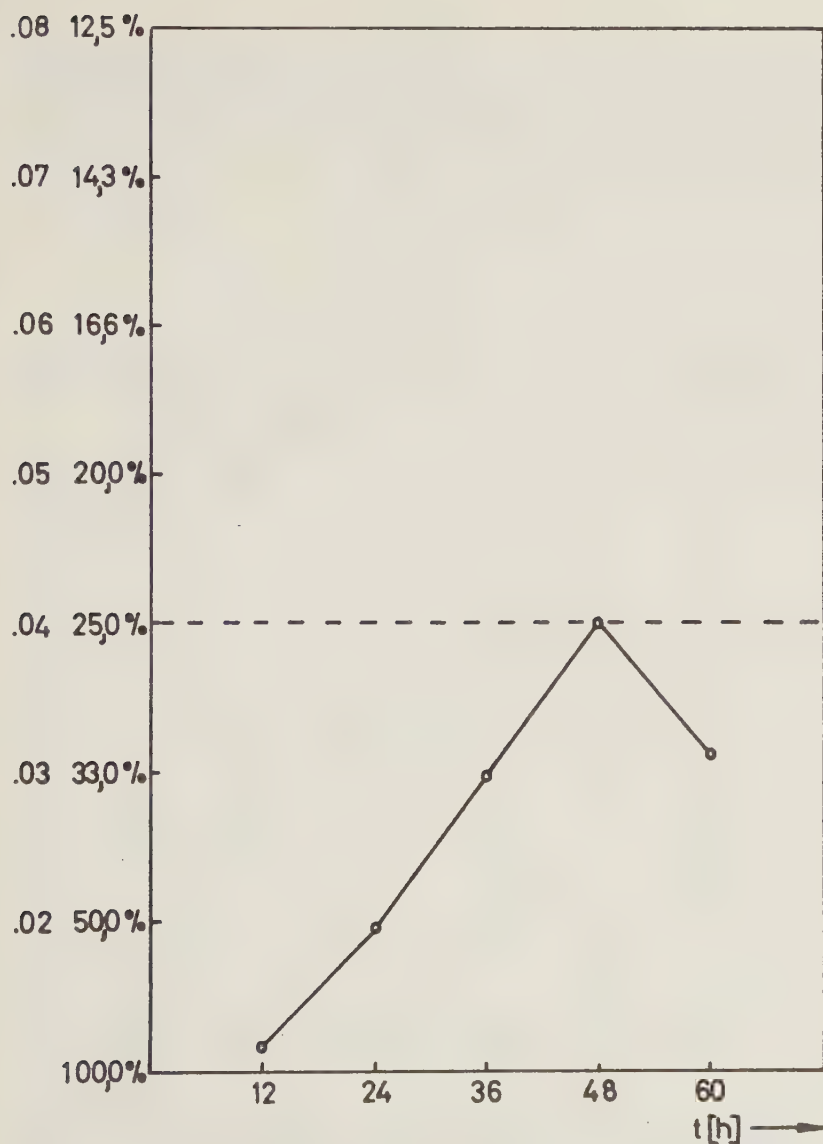


Abbildung 26a: Prothrombinkomplex-Aktivität von 85

Gerinnungssystem der Ratten. Das Wirkungsmaximum dieser Substanz wird 36 h nach der Applikation erreicht. Der "therapeutische Bereich" wird nur für kurze Zeit erreicht. Dies verdeutlichen die Kurven in *Abbildung 27 und 27 a*.

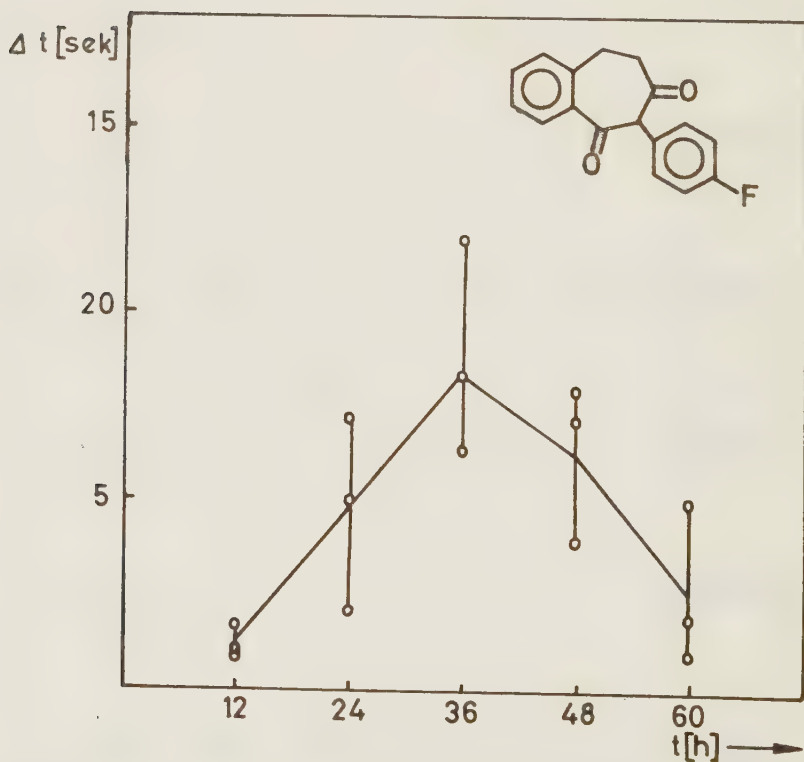


Abbildung 27: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 60 mg 86

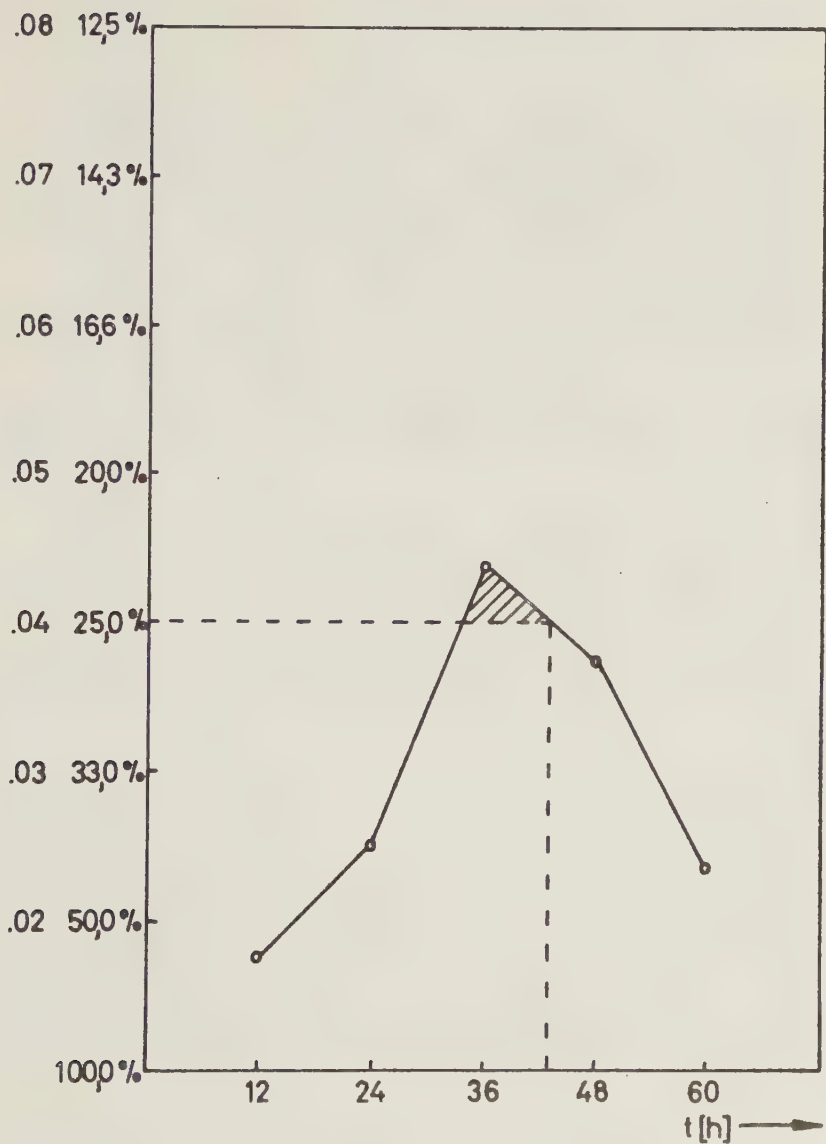


Abbildung 27a: Prothrombinkomplex-Aktivität von 86

4.3.3. Testung von Indalitan® (94)

Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit mit der Wirksamkeit anderer Antikoagulantien, speziell der 2-Aryl-1,3-indandione, zu haben, wurde das noch heute in der Schweiz und in Skandinavien gebräuchliche Indalitan® (94) ¶ an dem in dieser Arbeit verwendeten Rattenstamm getestet. Dabei wurde in einer den anderen Substanzen vergleichbaren Dosierung von 60 mg (340 mg/kg) pro Ratte eine starke Überdosierung bei den so behandelten Tieren festgestellt. Die mit dieser Dosis Indalitan® behandelten Tiere starben 24 h nach der Applikation. Daraufhin wurde einem weiteren Kollektiv die gleiche Dosis verabfolgt. Die nach 36 h gemessene QUICK-Zeit lag über 2 min; alle Tiere starben wiederum nach der Blutabnahme (siehe *Tabelle 14*).

In einer Dosierung von 10 mg (60 mg/kg) pro Ratte, die der von MONTIGEL und PULVER⁷⁶⁾ entspricht, zeigte sich nur eine geringfügige Erhöhung der QUICK-Zeiten. Während diese Autoren eine Erhöhung bis zu 50 s 24 h nach Applikation feststellten (siehe *Abbildung 28*), konnte bei dem in dieser Arbeit verwendeten Rattenstamm nur eine Erhöhung von 6 s 24 h nach Applikation festgestellt werden (siehe *Tabelle 15*).

Tendenziell läßt sich trotz der nicht übereinstimmenden Ergebnisse im Vergleich mit den in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen feststellen, daß alle eine weitaus schwächere Wirkung als Indalitan® besitzen. Ferner wirkt Indalitan® sehr viel schneller und kürzer. Die einzige Substanz, die dem Indalitan® in der Wirkungsweise ähnlich ist, ist Verbindung 83. Alle anderen Substanzen haben ihr Wirkungsmaximum erst nach 48 h und später erreicht, und die Verweildauer ist um ein beträchtliches länger als beim Indalitan®. Das bedeutet eine größere Kumulationsgefahr.

¶ Der Fa. CIBA-GEIGY AG. BASEL danke ich für die Überlassung der Testsubstanz.

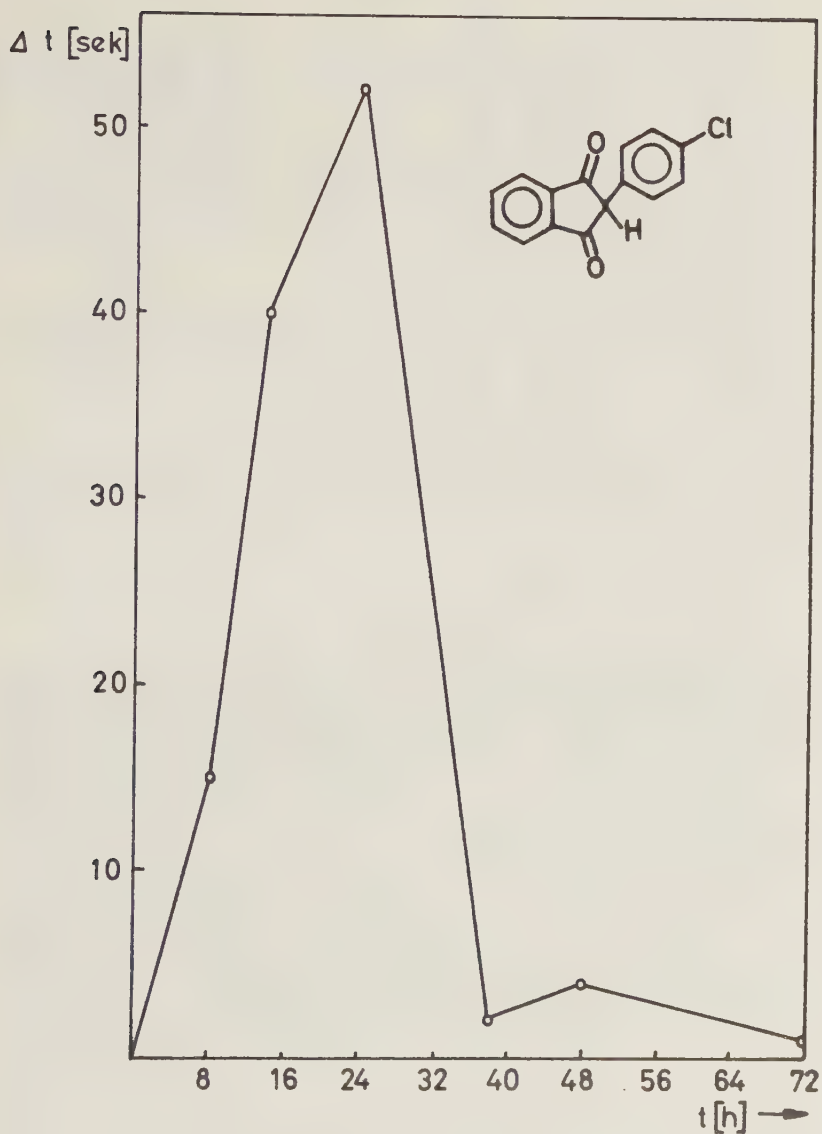


Abbildung 28: QUICK-Zeiten (ins) nach oraler Gabe von 10 mg **94** nach MONTIGEL und PULVER⁷⁶⁾

Ausgangswert	12 h	Diff.	24 h	Diff.	36 h	Diff.	48 h	Diff.
12.6	29.1	16.5	126.3	113.7	>200	> 200	80.6	68
12.0	35.1	23.1	+	-	>200	> 200	78.0	66
8.6	22.1	13.5	93.8	85.2	>200	> 200	73.6	65

Tabelle 14: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 60 mg **94**

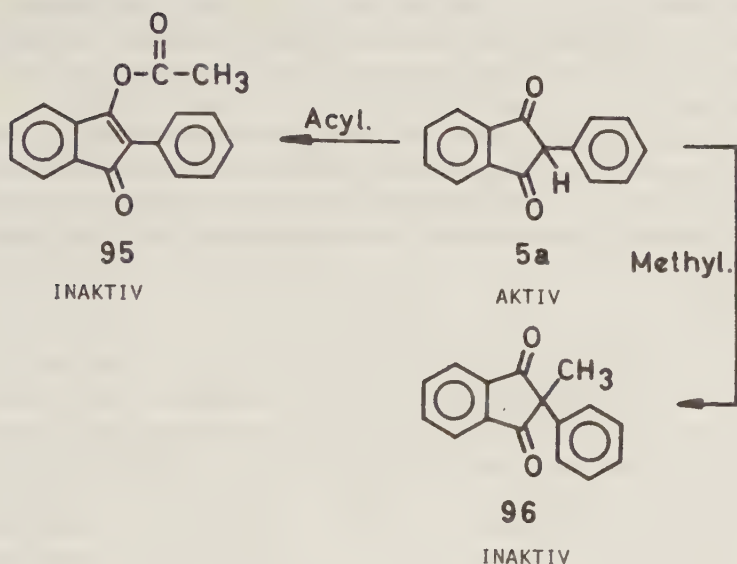
Ausgangswert	12 h	Diff.	24 h	Diff.	36 h	Diff.	48 h	Diff.
10.0	11.4	1.4	14.9	4.9	11.8	1.8	11.4	1.4
10.0	14.3	4.3	16.1	6.1	11.4	1.4	10.9	0.9
9.6	11.5	1.9	15.3	5.7	9.9	0.3	9.6	0.0

Tabelle 15: QUICK-Zeiten (in s) nach oraler Gabe von 10 mg **94**

4.3.4. Testung von 35, 90 und 93

Da bis heute noch nicht eindeutig geklärt ist, ob die blutgerinnungshemmende Wirkung der 2-Aryl-1,3-indandione auf der Enolform oder der 1,3-Diketoform beruht, erschien es von Interesse festzustellen, welche Aussagen sich hinsichtlich dieser Überlegungen für die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Substanzen machen lassen.

Bekannt ist⁷⁷⁾, daß bei Fixierung der Diketoform des 2-Phenyl-1,3-indandions (**5a**) durch Methylierung in 2-Stellung (= Substanz **95**) die Wirksamkeit ebenso verloren geht, wie bei der Acylierung der Enolform (= Substanz **96**)⁷⁸⁾.



Daß für die Wirksamkeit der unter 4.3.2. beschriebenen Substanzen offensichtlich die 1,3-Diketostruktur wichtige Voraussetzung ist, zeigen die Ergebnisse der Untersuchungen für die Substanzen **35**, **90** und **93**.

Substanz **35**, eine Vorstufe der wirksamen Verbindung **79**, weist nur eine Ketofunktion auf. In einer Dosierung von 60 mg (340 mg/kg) pro Ratte war keine Wirkung auf das Gerinnungssystem der mit ihr behandelten Ratten zu verzeichnen.

Auch Substanz **90**, der Enoläther der Verbindung **79**, zeigt keine Wirkung bzw. keine Erhöhung der QUICK-Werte nach Gabe von 60 mg (340 mg/kg) pro Ratte.

Verbindung **93**, die ausschließlich in der Enolform vorliegt, wie die Spektren (siehe theoretischer Teil) zeigen, wurde ebenfalls in einer Dosierung von 60 mg (340 mg/kg) pro Ratte den Tieren appliziert. Obwohl analog den Ergebnissen, die von den 2-Aryl-1,3-indandionen bekannt sind, eine Wirkung erwartet werden konnte, bewirkte Substanz **93** keine Erhöhung der QUICK-Werte. Dies erhärtet die Vermutung, daß die 1,3-Di-ketoform bei den unter 4.3.2. beschriebenen Substanzen tatsächlich ein wichtiger Parameter für die Wirkung zu sein scheint.

4.4. BESTIMMUNG DER PARTIELLEN THROMBOPLASTINZEIT (PTT)

4.4.1. Allgemeines

Während man mit der TPZ-Bestimmung den Zustand des exogenen Gerinnungssystems beurteilen kann (siehe *Schema 5 und 6*), erfaßt man mit der Bestimmung der PTT alle Faktoren des endogenen Systems mit Ausnahme des Plättchenfaktors 3 (= PF 3), der zugesetzt wird.

Das PTT-Reagenz enthält in der Regel, neben einer standardisierten Menge PF 3, eine plasmaaktivierende Substanz, z.B. Kaolin oder Ellagsäure. Bei Mischung des PTT-Reagenz mit Citratplasma kommt es zur Aktivierung von Faktor XII, wodurch der Gerinnungsablauf im endogenen System angestoßen wird. Nach Ablauf der vom Hersteller des PTT-Reagenzes angegebenen Aktivierungszeit wird der Ansatz durch Zugabe von CaCl_2 recalcifiziert und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen.

TPZ und PTT überschneiden sich teilweise, so daß man bei verlängerter TPZ mit Hilfe der PTT-Bestimmung feststellen kann, ob die Verlängerung durch einen Mangel an Faktor III und/oder Faktor VII oder auch durch Mangel an anderen, mit beiden Methoden erfaßbaren Faktoren bedingt ist. Andererseits läßt sich mit Hilfe der PTT-Bestimmung feststellen, ob eine Substanz spezifisch die Faktoren XII, XI, IX und VIII beeinflusst.

4.4.2. Methodik der PTT-Bestimmung

Zur Testung wurde das PTT-Reagenz der Firma MERZ und DADE GmbH. (aktiviertes Cephaloplastin[®]) verwendet, das aus Kaninchenhirnextrakt hergestellt wird und "einen hochwirksamen, flüssigen Vorstufenaktivator" enthält, "der die Verwendung von Kaolin oder ähnlichen oberflächenaktiven Substanzen überflüssig macht" ("" Angabe auf der Gebrauchsanweisung). Aktiviertes Ce-

phaloplastin® ist ein standardisiertes, flüssiges Phospholipid mit einem Plasmaaktivator und löst sich klar in Wasser. Daher ist eine Verwendung dieses Reagenzes im Gegensatz zu kaolingertrübten Suspensionen (PTT-Reagenz der BEHRING-WERKE AG.) im CU 500 möglich.

Der technische Ablauf des Testes ist dem des QUICK-Testes ähnlich. 0.1 ml bei 37 °C inkubiertes Cephaloplastin® und 0.1 ml Citratplasma werden in die Küvette des Koagulometers gegeben, gut vermischt, 20 min lang inkubiert (bei einer Inkubationszeit von 3 min, die von der Fa. DADE vorgeschrieben ist, konnten keine reproduzierbaren Werte erhalten werden) und dann mit 0.1 ml 0.025 M Calciumchloridlösung versetzt. Der Normalwert für die in der vorliegenden Arbeit verwendeten, unbehandelten Ratten beträgt 27.1 s (Mittelwert aus 56 Bestimmungen, wobei die Einzelwerte bis zu 4 s nach oben und nach unten abwichen).

4.4.3. PTT-Bestimmung für 73 bis 86, 35, 90, 93 und 94

Keine der im QUICK-Test unwirksamen Substanzen führte bei gleicher Dosierung zu einer Erhöhung der PTT-Werte. Dagegen bewirkten die im QUICK-Test wirksamen Substanzen auch im PTT-Test eine Verlängerung der Gerinnungszeit. Vielleicht durch die Meßmethode bedingt lagen die für die einzelnen Ratten eines Kollektivs ermittelten PTT-Werte jedoch wesentlich weiter auseinander als die QUICK-Werte. Tendenziell entspricht die Entwicklung der PTT-Werte jedoch denen der QUICK-Werte. Als Beispiel seien die Testergebnisse für die Substanzen 79 und 86 angeführt (Abbildung 29).

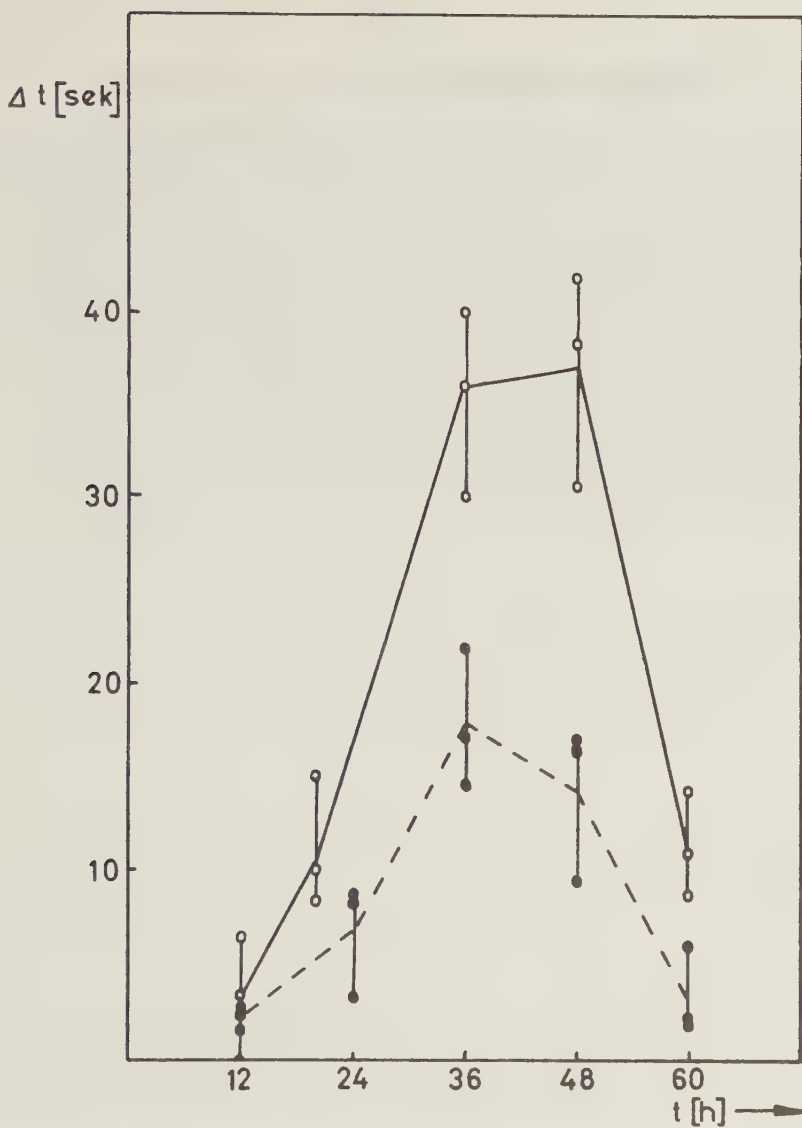


Abbildung 29: PTT-Werte für **79** (—) und **86** (---) nach oraler Gabe von 60 mg (340 mg/kg)

4.5. THROMBINZEITBESTIMMUNG

Die Bestimmung der Thrombinzeit (auch "Plasmathrombinzeit" siehe *Schema 6*) dient einmal zur Feststellung verminderter Fibrinogen-Konzentration im Plasma; bei normaler Fibrinogen-Konzentration im Plasma dient sie aber auch zur Feststellung eines erhöhten Antithrombintiters im Plasma und kann daher als Maß für die heparinartige Wirkung einer Substanz benutzt werden. Eine Thrombinzeitbestimmung erscheint nur dann sinnvoll, wenn der Wirkungseintritt sehr schnell erfolgt, d.h. nach ca. 2 h. Auf eine Thrombinzeitbestimmung bei den unter 4.3.2. beschriebenen Substanzen wurde verzichtet, da der Wirkungseintritt bei diesen Substanzen erst nach 12 h und später registriert wird.

4.6. DISKUSSION DER GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHEN PRÜFUNG

Aus den Tierversuchen lassen sich folgende Erkenntnisse ableiten:

- a) nicht nur die Derivate der 2-Aryl-1,3-indandione weisen gerinnungsphysiologische Aktivitäten auf, sondern auch die ihnen strukturell ähnlichen 2-Aryl-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dione. Kann man bei den 2-Aryl-1,3-indandionen nicht der 1,3-Diketo- bzw. der Enolform die Wirkung zuschreiben, so scheint die 1,3-Diketoform der 2-Aryl-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dione Voraussetzung für die Wirksamkeit dieser Substanzklasse zu sein. Liegt wie in Verbindung 93 die reine Enolform vor, ist keine Wirkung auf das Gerinnungssystem der Ratten festzustellen.
- b) von entscheidendem Einfluß auf die Wirkung ist die Substitution am Phenylring in 2-Stellung. Ist er gar nicht und/oder mit +I und/oder +M-Substituenten versehen, ist keine Wirkung festzustellen. Auch wenn m-ständig eine NO₂-Gruppe vorhanden ist, ist diese Substanz (82) wirkungslos.

Ist der Phenylring in p-Stellung mit Halogenen substituiert (Verbindungen 79 -81, 83, 86) ist eine relativ starke Erhöhung der QUICK-Werte zu verzeichnen. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Ergebnissen, welche für die vergleichbaren 2-Aryl-1,3-indandione gemacht wurden⁷⁷⁾.

Die Verbindungen 77, 78, 84 und 85, die alle am Phenylring ein Halogen in o- bzw. m-Stellung tragen, bewirken zwar bei den Ratten eine Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit, jedoch in weitaus schwächerem Maße.

Die Einführung eines zweiten Substituenten hat unterschiedliche Wirkungen. Wie Verbindung 80 verdeutlicht, bewirkt die 3,4-Dichlorsubstitution eine Wirkung, die um etliches länger

anhält als die der Monochlorverbindung **79**, dafür aber in ihrer Stärke weitaus geringer ist.

Die umgekehrte Konstellation (kurze, starke Wirkung) ergibt sich, wenn wie in Verbindung **83** statt des Chlors in 3-Stellung eine NO_2 -Gruppe steht. Bei dieser Verbindung **83** ist eine rasche und sehr starke, dem Indalitan[®] (**94**) ähnliche Wirkung festzustellen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden 2-substituierte 1H-2,3,4,5-Tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dione vom Typ **21** synthetisiert. Als Syntheseweg dient zur Darstellung der 2-Aryliden-1-tetralone vom Typ **23** die Aldolkondensation verschiedener aromatischer Aldehyde mit 1-Tetralon (**22**). Die sich anschließende Epoxidierung der Verbindungen vom Typ **23** wird mit mehreren Epoxidierungsreagenzien durchgeführt. Es werden die 2'-Aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-spiro-2'-oxiran-1-one vom Typ **50** erhalten. Die Umlagerung dieser Verbindungen mit Hilfe verschiedener Lewis-Säuren zu 2-Aryl-1H-2,3,4,5-tetrahydrobenzocyclohepten-1,3-dionen vom Typ **21** wird durchgeführt.

Es wird über eine 4-Schritt-Reaktion (Methylierung, Bromierung, Dehydrobromierung und Entmethylierung) aus Verbindung **79**, die in der Diketoform vorliegt, Verbindung **93** hergestellt, und eine der stabilen Diketoform der Verbindung **79** vergleichbare stabile Enolform erhalten.

Es werden die ¹H-NMR-, IR- und MS-spektroskopischen Daten dieser Verbindungen diskutiert.

In gerinnungsphysiologischen Untersuchungen erweisen sich verschiedene Verbindungen vom Typ **21** (Verbindungen **77 - 81** und **83 - 86**) als wirksam auf das Blutgerinnungssystem. Voraussetzung dafür ist, daß der Phenylring in 2-Stellung halogensubstituiert ist. Die Art der Halogene und der Ort der Substitution sind von entscheidendem Einfluß auf die Dauer und Intensität der Wirkung. Das Vorliegen der 1,3-Diketoform scheint Voraussetzung für die Wirksamkeit zu sein. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der Untersuchungen der Verbindungen **35**, **90** und **93** gestützt.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. C. Montigel, Behandlung der Thromboembolie und des Herzinfarktes mit Antikoagulantien, Copyright 1971 bei Ciba-Geigy AG. Basel
2. C. Martius, Angew.Chem. **17/18**, 597 (1961)
3. K.P. Link, Harvey Lectures Ser. **39**, 162 (1943)
4. P. Meunier, C. Mentzer und D. Molho, C.r. **224**, 1666 (1947)
5. L. Fontaine, M. Cédievre, Y. Cachet und B. Drevon, *Thérapie* **16**, 34 (1961)
6. L. Fontaine, M. Grand, Y. Cachet und S. Merle, *Med.Pharmacol.exp.* **13**, 137 (1965)
7. L. Fontaine, M. Grand, D. Molho und E. Boschetti *Med.Pharmacol.exp.* **17**, 497 (1967)
8. J.G. Lombardino und E.H. Wiseman, *J.Med.Chem.* **11**, 342 (1968)
9. G. Pasero und G. Masini, *Bull.Soc.med.Chir.* **25**, 124 (1957)
10. G. Pasero, *Dtsch.med.Woschr.* **85**, 854 (1960)
11. O. Fanelli, V. Mazzoncini und S. Ferri, *Arzneim.-Forsch.* **24**, 1609 (1974)
12. O. Fanelli, *Arzneim.-Forsch.* **25**, 693 (1975)
13. A.K. Aren, I.A. Berzinya, L.S. Geita und S.K.Germane *Khim.Farma.Zhur.* **4**, Nr. 12, 6 (1970)
14. S.K. Germane, Ya.Ya. Ozol, A.K. Aren und A.A. Kimensis *Khim.Farma.Zhur.* **4**, Nr. 11, 25 (1970)
15. I.A. Berzinya und S.K. Germane, Ya.Ya. Dregeris und A.K. Aren, *Khim.Farma.Zhur.* **2**, Nr. 10, 25 (1968)
16. J.A.Durden jr., *Med.Chem. IV J.Maas, Proc. 4th Int.Symp.Med.Chem. Noordwig* **9**, 9 (1974)
17. L. Geita, K. Medne und A. Grinvalde, *Khim.Farma.Zhur.* **8**, Nr. 3, 21 (1974)

18. D.R. Buckle, N.J. Morgan und H. Smith
J.Med.Chem. **18**, 203 (1975)
19. D.R. Buckle, N.J. Morgan, J.W. Ross, H. Smith und
B.A. Spizer, J.Med.Chem. **16**, 1334 (1973)
20. G. van den Berg, T. Bultsma und W.Th. Nauta,
Biochem.Pharmacol. **24**, 1115 (1973)
21. E.A. Shafro, A. Zile, V. Zelmene und R. Dubure,
Khim.ser. **1**, 88 (1974)
22. R.L. Horton und K.C. Murdock, J.org.Chem. **25**, 938 (1960)
23. A. Hassner, N.H. Cromwell und S.J. Davis,
J.Am.Chem.Soc. **79**, 230 (1957)
24. A. Hassner und N.H.Cromwell, J.Am.Chem.Soc. **80**, 893 (1958)
25. A. Hassner und N.H.Cromwell, J.Am.Chem.Soc. **80**, 901 (1958)
26. N.H. Cromwell, R.E. Bambury und R.P. Barkley,
J.Am.Chem.Soc. **81**, 4294 (1959)
27. W.S. Rapson und R.G. Shuttleworth, J.Chem.Soc. 636 (1940)
28. R.H. Siddiqui und Salah-ud-Din,
J.Indian Chem.Soc. **17**, 148 (1940)
29. A.T. Nielsen, C. Gibbons und C. Zimmermann,
J.Am.Chem.Soc. **73**, 4696 (1951)
30. V.V. Chelinstev und H.V. Pataraya,
Zh.Obshch.Khim. **11**, 461 (1941) C.A. **35**, 6571 (1941)
31. T. Szell, A.M. Eastham und G. Sipos,
Can.J.Chem. **43**, 2143 (1965)
32. S. Kandlikar, B. Sethuram und T. Navaneeth Rao,
Z.Phys.Chem. (Frankfurt / a.M.) **95**, 87 (1975)
33. J.G. Topliss, J.Med.Chem. **15**, 1006 (1972)
34. D.H. Williams und I.Fleming, Spektroskopische Methoden
in der organischen Chemie, 3. Aufl., S. 58
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975

35. J. Seibl, Massenspektrometrie, S. 62, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt / a.M. 1970
36. Vgl. loc.cit. 35, S. 106
37. H.C. Dougherty, Fortschritte der chem. Forsch. **45**, 95
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974
38. E. Weitz und A. Scheffer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **54**, 2327 (1921)
39. K.B. Wiberg, J.Am.Chem.Soc. **77**, 2519 (1955)
40. Darzens, C.r. **139**, 1214 (1904)
41. C.A. Bunton und G.J. Minkoff, J.Chem.Soc. 665 (1949)
42. J.B. Lee und B.C. Uff, Quart.Rev. (London) **21**, 429 (1967)
43. W.D. Emmons und A.S. Pagano, J.Am.Chem.Soc. **77**, 89 (1955)
44. H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 173
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973
45. S. Sasaki und Y. Itagaki, Bull.Chem.Soc.Japan **41**, 522 (1968)
46. J. Wislicenus, Justus Liebigs Ann.Chem. **308**, 219 (1899)
47. W. Reusch, C.K. Johnson und J.A. Manner,
J.Am.Chem.Soc. **88**, 2803 (1966)
48. S. Bodfors, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **51**, 214 (1918)
49. H.O. House und R.L. Wasson, J.Am.Chem.Soc. **78**, 4394 (1956)
50. H.O. House, J.Am.Chem.Soc. **78**, 2298 (1956)
51. H.O. House und R.L. Wasson, J.Am.Chem.Soc. **79**, 1488 (1957)
52. H.O. House, D.J. Reif und R.L. Wasson,
J.Am.Chem.Soc. **79**, 2490 (1957)
53. H.O. House und D.J. Reif, J.Am.Chem.Soc. **79**, 6491 (1957)
54. H.O. House und G.D. Ryerson, J.Am.Chem.Soc. **83**, 979 (1961)
55. R.E. Parker und N.S. Isaacs, Chem.Revs. **59**, 737 (1959)
56. G.L. Buchanan und D.B. Jhaveri, J.org.Chem. **26**, 4295 (1961)
57. Vgl. loc.cit. 34, S. 63

58. D. Dietrich, Ketone, in Methoden der organischen Chemie
Houben/Weyl 7/2a, S. 1009, Georg Thieme Verlag Stgt. 1973
59. K.W. Auwers, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **71**, 2082 (1938)
60. J.K.M. Sanders und D.H. Williams,
J.Am.Chem.Soc. **93**, 641 (1971)
61. Favorsky, J.prakt.Chem. **88**, 641 (1913)
62. H. Odiger, H-J. Kabbe, F. Möller und K. Eiter,
Chem.Ber. **99**, 2012 (1966)
63. M. Görlitz, Dissertation Universität Köln 1969
64. Th. Clerc und E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie,
Teil I: Protonenresonanz, 2. Aufl., S. 107
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt / a.M. 1973
65. Vgl. loc.cit. 34, S. 63
66. Vgl. loc.cit. 64, S. 69
67. I. Moretti und G. Torre, Synthesis 141 (1970)
68. C. Weygand und G. Hilgetag, Organische Experimentierkunst,
4. Aufl., S. 406, Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1970
69. E.W. Davie und C.D. Ratnoff, Science **145**, 1316 (1964)
70. R.G. MacFarlane, Nature **202**, 498 (1964)
id. . Thrombos.Diathes.Haemorrh. **17**
71. Vgl. (inter alia): W.H. Seegers, Thrombos.Diathes.
Haemorrh. **14**, 213 (1965) id., Ser.Haemat. **VI/4**, 549 (1973)
72. I. Witt, Biochemie der Blutgerinnung und Fibrinolyse,
S. 1, Verlag Chemie, Weinheim 1975
73. Schema in Anlehnung an (a) Loc.cit. 72, S. 7ff. und
(b) J.G. Meyer-Bertenrath, Blutgerinnung und Fibrinolyse,
3. Aufl., S. 15, Deutscher Ärzteverlag, Köln 1975
74. Th. Schöndorf, Med.Welt **24**, 803 (1973)
75. J. Wagenknecht, Dissertation Freie Universität Berlin 1976

- 76. C. Montigel und R. Pulver,
Schweiz.Med.Wochenschr. **9**, 213 (1960)
- 77. E. Renk und W.G. Stoll, Orale Antikoagulantien in
Prog.Drug Res. **11**, 211, Birkhäuser-Verlag Basel
und Stuttgart 1968
- 78. D. Molho, 1. Intern.Tagung Thrombose und Embolie, Basel
S. 193, Verlag Benno Schwabe, Basel 1955

LEBENS LAUF

Geburtsdatum: 11. Juli 1944

Geburtsort: Wreschen Kreis Posen

Eltern: Dipl. Kfm. Joseph Lang und
Elfriede Lang, geb. Hurlebusch

Familienstand: seit November 1973 verheiratet mit
Claudia Streckfuß

Schulbildung: 1950 bis 1956 11. Grundschule in Berlin-
Wilmersdorf
1956 bis 1964 Gertrauden-Gymnasium in Berlin-
Dahlem

Reifeprüfung: 3. März 1964 in Berlin-Dahlem

Pharmazeutisches
Praktikum: 1964 bis 1966 Feurig-Apotheke in Berlin-
Schöneberg

Pharmazeutische
Vorprüfung: 15. März 1966 in Berlin

Studium: Sommersemester 1968 bis Wintersemester 1970/71
Freie Universität Berlin

Staatsexamen: 19. April 1971

Assistenten-
tätigkeit: Seit 1. Januar 1972 wissenschaftlicher
Assistent am Pharmazeutischen Institut
der Freien Universität Berlin. Ab Juli 1973
Beginn der vorliegenden Promotionsarbeit
unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse

Approbation: 3. Mai 1974

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30